

Inhalt

Geleitwort.....	15
Die Verfasser	17
Gastautoren.....	19
Danksagungen	20
Einführung.....	21

1 Die klinische Prüfung..... 23

Charlotte Herrlinger

1.1	Definition „Klinische Prüfung“	24
1.2	Phasen der klinischen Prüfung	26
1.2.1	Phase 0.....	27
1.2.2	Phase I	28
1.2.3	Phase II.....	39
1.2.4	Phase III.....	42
1.2.5	Phase IV	45
1.2.6	Adaptives Prüf-Design	47
1.2.7	Prüfer-initiierte Prüfungen	49
1.3	Abgrenzung der klinischen Prüfung zu anderen wissenschaftlichen Untersuchungen	52
1.3.1	Nichtinterventionelle Studie (NIS).....	52
1.3.2	Unbedenklichkeitsstudie	57
1.3.3	Post Marketing Surveillance	57
1.3.4	Untersuchungen mit Nahrungsergänzungsmitteln	58

2 Wichtige Bestimmungen und Regularien 63

Charlotte Herrlinger

2.1	Einführung.....	63
2.1.1	Leitlinie (Guideline, Note for Guidance).....	63
2.1.2	Richtlinie, Direktive (Directive).....	63
2.1.3	Nationale Gesetze.....	64
2.1.4	EU-Verordnung (Regulation).....	64
2.2	Deklaration von Helsinki	66
2.2.1	Definition.....	66
2.2.2	Historische Entwicklung	66
2.2.3	Inhalt der Deklaration von Helsinki	67

2.3	ICH-GCP-Guideline und ICH-GCP-Addendum „risikobasiert“	73
2.3.1	Definitionen	73
2.3.2	Inhalt von ICH-GCP	76
2.4	EU-Direktive 2001/20/EG	108
2.5	Verordnung (EU) Nr. 536/2014	111
2.6	Arzneimittelgesetz (AMG)	122
2.6.1	Zweck des AMG	122
2.6.2	Relevante Paragraphen des AMG für klinische Prüfungen (basierend auf den Neuerungen des Vierten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher Vorschriften – 4. AMGÄndG)	123
2.7	GCP-Verordnung	168
2.7.1	Zweck der GCP-Verordnung	169
2.7.2	Inhalt der GCP-Verordnung	169
2.8	Bundesdatenschutzgesetz (BDSG)	170
2.8.1	Historische Entwicklung	170
2.8.2	Inhalt des BDSG	170
2.9	Musterberufsordnung	172
2.9.1	Historische Entwicklung	172
2.9.2	Inhalt der Musterberufsordnung	172
2.10	Internationale Regularien der ICH	174

3 Vorbereitung einer klinischen Prüfung..... 184

Charlotte Herrlinger

3.1	Etablierung von qualitätssichernden Verfahren	184
3.1.1	Risikobasiertes Qualitätsmanagement	184
3.1.2	Risikobasierter Monitoringplan	185
3.2	Prüfungsdokumente	185
3.2.1	Standard Operating Procedures (SOP)	185
3.2.2	Prüferinformation	196
3.2.3	Prüfplan	198
3.2.4	Patienteninformation, Informed-Consent-Formular	216
3.2.5	Prüfbogen (Case Record Form, Case Report Form)	220
3.2.6	Prüfungsordner	223
3.3	Prüfmedikation	232
3.3.1	Definition	232
3.3.2	SOP für die Prüfmedikation	232
3.3.3	Herstellung und Abgabe der Prüfmedikation	233

3.3.4	Etikettierung	234
3.3.5	Verpackung	237
3.3.6	Drug Accountability	237
3.3.7	Handhabung der Prüfmedikation.....	238
3.4	Randomisierung und Entblindung	240
3.4.1	Definition Randomisierung	240
3.4.2	Randomisierungsverfahren.....	240
3.4.3	Verfahren zur Entblindung	241
3.4.4	Vorgehen bei notwendiger Entblindung	243
3.5	Personen und Institutionen, die die Prüfung durchführen und kontrollieren	244
3.5.1	Bestimmung des Monitors	244
3.5.2	Bestimmung einer CRO	244
3.5.3	Selektion der Prüfer.....	244
3.6	Regulatorische Voraussetzungen vor Beginn einer klinischen Prüfung	244
3.6.1	Probandenversicherung	245
3.6.2	Beantragen einer EudraCT-Nummer	246
3.6.3	Genehmigung der klinischen Prüfung.....	247
3.6.4	Bewertung durch die Ethikkommission	255
3.6.5	Weitere Anzeigepflichten	264

4 Durchführung: Prüfärzte/Studienteam und Prüfzentren in Klinik/Praxis – derzeitig sowie zukünftig „risikobasiert“ 270

Reinhild Eberhardt

4.1	Vorbemerkung und Übersicht zu klinischen Prüfungen mit AM/MP	270
4.1.1	Prüfer, Hauptprüfer, Prüfgruppe/Studienteam am Prüfzentrum	272
4.1.2	Arten von Prüfzentren (Prüfstellen)	273
4.1.3	Prüfer (Investigator): Auswahl, Qualifikation, Bewertung durch EK	275
4.1.4	Selektions-Kriterien von Prüfzentren, „Machbarkeits-Analyse“ und Eignung/Motivation von Prüfern	281
4.1.5	Aufgaben Prüfer und Prüfgruppe/Studienteam	285
4.1.6	Fehler bei der Selektion von Prüfer/Prüfzentrum.....	289
4.1.7	Zusätzliche Prüfzentren nach Prüfungsbeginn/ Prüferwechsel – relevante Änderungen.....	290
4.2	Vorbereitung der klinischen Prüfung in Prüfzentrum/ Prüfstelle – derzeitig und zukünftig	291

4.2.1	Kontakte/Zusammenarbeit Prüfer, Prüfungsteam, Monitor, ggf. KKS, Site-Management-Organization (SMO).....	291
4.2.2	Zeitplanung derzeit gemäß AMG – sowie zukünftig durch Verordnung (EU) Nr. 536/2014, 4. AMGÄndG – Kurzübersicht	295
4.2.3	Vor-Check in der Prüfstelle und relevante Dokumente	297
4.2.4	Kerndokument Prüfplan und Scientific Advice.....	298
4.2.5	Selektionsbesuch bei Prüfzentren (Pre-Study Visit) und Zentrumsunterlagen.....	300
4.2.6	Prüferverträge, Honorare.....	302
4.2.7	Zusammenarbeit Prüfer mit Hausärzten/anderen Abteilungen/Follow-up	305
4.2.8	Prüfertreffen zu Prüfungsbeginn	306
4.2.9	Organisation im Prüfzentrum: Von Anfrage des Sponsors bis Initiation Visit.....	307
4.2.10	Start am Prüfzentrum: Prüfung gemäß derzeitiger oder zukünftiger Rechtslage?	308
4.3	Rekrutierung und Aufklärung von Prüfungsteilnehmern	310
4.3.1	Motivation von Prüfungsteilnehmern.....	311
4.3.2	Strategien zur Teilnehmerrekrutierung, Screening-Listen	312
4.3.3	Aufklärung und Einwilligung von Prüfungsteilnehmern bzw. rechtlichen Vertretern: Erwachsene/Kinder, Nichteinwilligungsfähige, Notfälle	315
4.3.4	Aufklärung/Einwilligung bezüglich Datenschutz, pseudonymisierte Daten	317
4.3.5	Aufklärungsgespräch und Obliegenheiten der Prüfungsteilnehmer/rechtlichen Vertreter.....	318
4.3.6	Herausforderung: Prüfungen bei Kindern gemäß PIP (EU-Kinderarzneimittel-Verordnung)	320
4.4	Klinische Prüfungen mit Besonderheiten	322
4.4.1	Prüfungen mit zusätzlicher Anwendung von Strahlen (z. B. in der Onkologie)	322
4.4.2	Prüfungen mit Betäubungsmitteln.....	322
4.4.3	Risikobasierte Anforderungen bei wissenschaftsgesponserten klinischen Prüfungen (IIT) als minimalinterventionelle Prüfungen	322
4.5	Besonderheiten von klinischen Prüfungen in der Onkologie	324
Klaus Dommisch		
4.5.1	Klinische Prüfungen.....	325
4.5.2	Klinische Studien – nichtinterventionelle Studien (NIS) in der Onkologie.....	329

4.5.3	Therapieoptimierungsstudien (TOP).....	330
4.5.4	Allgemeine Beschreibung zur Situation bei der klinischen Forschung in der Onkologie aus akademischer Sicht (national/international).....	331
4.5.5	Versorgungsforschung in der Onkologie.....	332
4.5.6	Gesundheitspolitische Festlegungen zur Förderung von klinischen Prüfungen und klinischen Studien in der Onkologie, Registerdaten.....	333

5 Management und Monitoring klinischer Prüfungen – risikobasiert, gemäß ICH-GCP-Addendum, Verordnung (EU) Nr. 536/2014..... 338

Reinhild Eberhardt

5.1	Vorbemerkung und Überblick zu ICH-GCP-Addendum, Verordnung (EU) Nr. 536/2014.....	338
5.1.1	ICH-GCP-Addendum, Verordnung (EU) Nr. 536/2014, 4. AMGÄndG	338
5.1.2	Klinische Prüfungen mit AM, MP, NON-AMG-/NON- MPG-Prüfungen	340
5.1.3	Exkurs: Abgrenzung „Klinische Prüfung“ zu „Nichtinter- ventionellen klinischen Studien“ (NIS), Register-Studien/ Versorgungsforschung mit Monitoring	341
5.1.4	Monitoring klinischer Prüfungen gemäß GCP, risikobasiert – on-site/zentral	345
5.1.5	Methoden und Anforderungen beim Monitoring (on-site/ zentral).....	348
5.1.6	Risikobasiertes Qualitätsmanagement des Sponsors/CRO – Inhalte	351
5.1.7	Monitoring (on-site/zentral) und SDV – Basiswissen.....	352
5.2	Monitoring als Qualitätsmanagement gemäß GCP: on-site und/oder zentral	354
5.2.1	Monitoringplan.....	355
5.2.2	Pre-Initiation/Pre-Study Visit	356
5.2.3	Study Initiation Visit/Einführungsbesuch und First Patient In (FPI)	357
5.2.4	Essentielle Dokumente im Prüfzentrum: Investigator File inkl. Prüfplan.....	360
5.2.5	Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern im Zentrum/ Pre-Screening, Ausgabe von Prüfmustern.....	362

5.2.6	First Patient In an der Prüfstelle und Identifizierungsliste	363
5.3	On-Site-Monitoring während der Prüfung, Monitoring-Reports	365
5.3.1	Monitoring-Frequenz – risikoadaptiert, Co-Monitoring	365
5.3.2	Organisation der Monitorbesuche vor Ort.....	367
5.3.3	Erster Monitorbesuch nach First Patient In.....	368
5.3.4	On-Site-Monitorbesuche: Checkliste	369
5.3.5	Methodik der (risikobasierten) Datenverifizierung (SDV)/ kritische Daten/direkte Einsichtnahme in Quelldaten, Datenschutz	373
5.3.6	Datenschutz: „Pseudonymisierte“ Daten im CRF – Weitergabe	377
5.3.7	Überprüfung der Einwilligungserklärungen (Informed Consent)	378
5.3.8	Kontrolle der erhobenen Daten im CRF/Datenanalyse zentral	379
5.3.9	Safety-Parameter (AE, SUSAR) und Kontrolle der Laborwerte	382
5.3.10	Datenmängel im CRF, Query-Prozess, Protokollabweichung	387
5.3.11	Überwachung der Handhabung der Prüfpräparate (IMP), Accountability/Compliance	392
5.3.12	Monitoring-Report und Nachbearbeitung	393
5.3.13	Telefonische Monitorkontakte.....	394
5.3.14	Organisationshilfen für das Prüfzentrum/Checkliste	394
5.3.15	Teilnahme des Monitors bei Behördeninspektionen, Audits im Zentrum	395
5.3.16	Abschluss pro Prüfstelle (Close-out Visit) – regulär/Abbruch	396
5.3.17	Archivierung der Essentiellen Dokumente im Investigator File	399
5.3.18	Fehler beim Monitoring	401
5.4	„Zentrale Arbeiten“ von Projektmanagern/Monitoren/ CRA und zentralisiertes Monitoring	403
5.4.1	Zentrales Monitoring durch interdisziplinäres Team „off-site“	403
5.4.2	Zweite CRF-Kontrolle als Safety-Check	404
5.4.3	Wesentliche Änderungen der eingereichten Unterlagen/ genehmigten Zentren	404
5.4.4	Status-Reports/Kontrolle des Fortgangs der Prüfung.....	405
5.4.5	Listing von Protokollverletzungen/Valid Statement für Auswertungsbesprechung.....	406
5.4.6	Führen des Trial Master Files bei Sponsor/CRO	407
5.4.7	Meldeverpflichtungen des Sponsors für die Durchführung klinischer Prüfungen	407
5.4.8	Kommunikation zwischen Prüfzentrum und Sponsor.....	408
5.4.9	Kostenaspekte – Budgetierung, Prüferhonorare, Outsourcing	411

5.5	Ornungsgemäßer Gebrauch der Prüfpräparate (IMP)/ Drug Accountability durch Monitor und Prüfzentrum	415
5.5.1	Ausgabe der Prüfprodukte von Sponsor an Prüfstelle und Drug Accountability	416
5.5.2	Rekonstitution von Prüfmedikation an der Prüfstelle	418
5.5.3	Verlängerung des Verfalldatums auf dem Etikett	418
5.5.4	Verschieben von Prüfmedikation zwischen Prüfzentren – möglich?	418
5.5.5	Verblindung, Randomisierung von Prüfmedikation, Notfallkuverts	419
5.6	Management von (multinationalen/internationalen) Multizenterprüfungen, Outsourcing an CRO, Co-Sponsoring	421
5.6.1	Vereinheitlichung durch neue Verordnung (EU) Nr. 536/2014 zu klinischen Prüfungen mit AM, neue Verordnungen zu klinischen Prüfungen mit MP	421
5.6.2	Steuerung des multinationalen Projekts durch Projektleiter/ Lead-Monitor/CRA	422
5.6.3	Risk-Management	425
5.6.4	Kommunikation durch Prüfertreffen, Meetings, Telefon-/ Video-Konferenzen	425
5.6.5	Schlüsselbereiche zum Erfolg einer klinischen Prüfung	426
5.6.6	Datenbanksysteme zur Projektverwaltung	427
5.6.7	Zusammenarbeit mit anderen Abteilungen inkl. Datenmanagement/Biometrie und Subcontractor/CRO	427
5.7	Abschluss/Abbruch der Gesamtprüfung, Meldungen, Archivierung	430
5.7.1	Meldungen zum Prüfungsende durch Sponsor	430
5.7.2	Honorierung von Prüffärzten in Praxis/Klinik, Abrechnung....	431
5.7.3	Analysis Meeting, biometrische Auswertung und Abschlussbericht	433
5.7.4	Abschluss der Gesamtprüfung	433
5.7.5	Archivierung der Essentiellen Dokumente bei Sponsor/CRO und Prüfzentrum	434
5.7.6	Publikation in Studienregistern	436
5.7.7	Qualitätssicherung/Qualitätskontrolle – risikoadaptiert	436

6	Problemmanagement, Problemfelder, Fehlverhalten	440
	Reinhild Eberhardt	
6.1	„Flaschenhals“ Patientenrekrutierung.....	440
6.2	Prüfplan-Problempunkte und Checkliste	441
6.3	Schwierigkeiten in der Prüfstelle	442
6.4	Mangelnde Compliance von Prüfungsteilnehmern.....	444
6.5	Fehlerhafte CRF/Drop-outs.....	445
6.6	Fehlverhalten bei Prüfern/Betrug in klinischen Prüfungen.....	446
7	Qualifikationen von Monitor/CRA, Projektleiter, Prüfer, Study Nurse	450
	Reinhild Eberhardt	
7.1	Qualifikation von Monitor/CRA.....	450
7.2	Ausbildung von Monitor/CRA, Projektleiter, Study Nurse in Studienzentralen	451
7.3	Weiterbildung von Monitor und von Prüfarzt, Studienteam/Prüfgruppe	453
8	Arzneimittelsicherheit in klinischen Prüfungen.....	456
	Charlotte Herrlinger, Susanne Kienzle-Horn	
8.1	Definitionen	456
8.1.1	Unerwünschtes Ereignis – Adverse Event (AE).....	456
8.1.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) – Adverse Drug Reaction (ADR).....	457
8.1.3	Vom „unerwünschten Ereignis“ zur „unerwünschten Arzneimittelwirkung“: Der Begriff der Kausalität.....	458
8.1.4	Schwerwiegend: „serious“ und „severe“.....	461
8.1.5	Expectedness	462
8.2	Vom SAE zum SUSAR.....	462
8.3	Entblindung	464
8.3.1	Notfallentblindung	464
8.3.2	Entblindung zu Meldezwecken	464
8.4	Dokumentations- und Meldeverpflichtungen in Deutschland.....	465
8.4.1	Verpflichtungen des Prüfers bzw. der Prüfstelle.....	465

8.4.2	Verpflichtungen des Sponsors	467
8.4.3	Meldepflichtung der zuständigen Bundesoberbehörde	472
8.5	Mängel bei der Dokumentation von AE und SAE.....	472
8.6	Zusammenfassung.....	473

9 Qualitätssicherung in der klinischen Prüfung..... 478

Charlotte Herrlinger

9.1	Definitionen	478
9.1.1	Qualitätssicherung und risikobasiertes Qualitätsmanagement	478
9.1.2	Quality Control.....	480
9.1.3	Quality Assurance	480
9.2	Durchführung der Qualitätssicherung.....	481
9.2.1	Quality Control.....	481
9.2.2	Quality Assurance	490
9.3	Weitere Qualitätssicherungsmaßnahmen	497

10 Grundlagen der Planung und Auswertung klinischer Prüfungen sowie des Datenmanagements 501

Andreas Völz

10.1	Wozu klinische Prüfungen?	502
10.2	Grundprinzipien der Studienplanung.....	505
10.2.1	Definition des Studienziels und der Zielparameter	505
10.2.2	Aussagefähigkeit von Studiendaten – Aspekte der Datenqualität	507
10.2.3	Grundlegende Studiendesigns	509
10.2.4	Prüfung auf Überlegenheit, Nichtunterlegenheit oder Äquivalenz	511
10.2.5	Verblinden – wie und wozu?	514
10.2.6	Randomisierung	516
10.2.7	Analyse-Populationen	517
10.2.8	Besonderheiten bei Multizenterstudien.....	520
10.2.9	Adaptive Studiendesigns	521
10.3	Grundlagen der Biostatistik	523
10.3.1	Was leistet Statistik bei klinischen Prüfungen?.....	523
10.3.2	Grundbegriffe deskriptiver Statistik.....	523
10.3.3	Grundlagen der Hypothesenprüfung	525
10.3.4	Sicherheit statistischer Aussagen (α - und β -Fehler, Teststärke, p-Wert, Signifikanz)	526

10.3.5	Konfidenzintervalle und teststatistische Verfahren	528
10.3.6	Probleme der Mehrfach-Testung (multiples Testen)	530
10.3.7	Umgang mit fehlenden Werten.....	532
10.3.8	Grundlagen der statistischen Fallzahlplanung.....	534
10.4	Klinisches Datenmanagement – Aufgaben und Grundlagen	537
10.4.1	Aufgaben des klinischen Datenmanagements als Schnittstelle zwischen Studiendurchführung und -auswertung	537
10.4.2	„Aufsetzen“ eines Projekts.....	537
10.4.3	CRF-Tracking und Datenerfassung bei papierbasierter und elektronischer Dokumentation	539
10.4.4	Elektronische CRF aus der Perspektive des Monitorings	542
10.4.5	Datensäuberung.....	544
10.4.6	Medizinische Codierung	546
10.4.7	Maßnahmen zur Qualitätssicherung.....	547
10.4.8	Identifizierung von Prüfplanverletzungen, Auswertungsbesprechung.....	548
10.4.9	Schließen der Datenbank, Datentransfer zur Biometrie.....	549
10.5	Methodische Grundlagen des risikoadaptierten Qualitätsmanagements bei klinischen Prüfungen	550
10.5.1	Hintergrund	550
10.5.2	Risikoidentifizierung	552
10.5.3	Risikobewertung.....	552
10.5.4	Risikosteuerung.....	555
10.5.5	Fazit.....	556
	Abkürzungen	560
	Glossar.....	565
	Sachverzeichnis	579