

# Inhalt

Geleitwort.....	15
Die Verfasser .....	17
Gastautoren.....	19
Danksagungen .....	20
Einführung.....	21
<b>1 Die klinische Prüfung.....</b>	<b>23</b>
Charlotte Herrlinger	
<hr/>	
<b>1.1 Definition „Klinische Prüfung“.....</b>	<b>24</b>
<b>1.2 Phasen der klinischen Prüfung .....</b>	<b>26</b>
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
<b>1.3 Abgrenzung der klinischen Prüfung zu anderen wissenschaftlichen Untersuchungen .....</b>	<b>52</b>
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
<b>2 Wichtige Bestimmungen und Regularien .....</b>	<b>63</b>
Charlotte Herrlinger	
<hr/>	
<b>2.1 Einführung.....</b>	<b>63</b>
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
<b>2.2 Deklaration von Helsinki.....</b>	<b>66</b>
2.2.1 Definition.....	66
2.2.2 Historische Entwicklung .....	66
2.2.3 Inhalt der Deklaration von Helsinki .....	67

<b>2.3</b>	<b>ICH-GCP-Guideline und ICH-GCP-Addendum</b>	
	„risikobasiert“ .....	73
2.3.1	Definitionen.....	73
2.3.2	Inhalt von ICH-GCP.....	76
<b>2.4</b>	<b>EU-Direktive 2001/20/EG</b> .....	108
<b>2.5</b>	<b>Verordnung (EU) Nr. 536/2014</b> .....	111
<b>2.6</b>	<b>Arzneimittelgesetz (AMG)</b> .....	122
2.6.1	Zweck des AMG.....	122
2.6.2	Relevante Paragrafen des AMG für klinische Prüfungen (basierend auf den Neuerungen des Vierten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher Vorschriften – 4. AMGÄndG) .....	123
<b>2.7</b>	<b>GCP-Verordnung</b> .....	168
2.7.1	Zweck der GCP-Verordnung.....	169
2.7.2	Inhalt der GCP-Verordnung .....	169
<b>2.8</b>	<b>Bundesdatenschutzgesetz (BDSG)</b> .....	170
2.8.1	Historische Entwicklung .....	170
2.8.2	Inhalt des BDSG.....	170
<b>2.9</b>	<b>Musterberufsordnung</b> .....	172
2.9.1	Historische Entwicklung .....	172
2.9.2	Inhalt der Musterberufsordnung.....	172
<b>2.10</b>	<b>Internationale Regularien der ICH</b> .....	174
<b>3</b>	<b>Vorbereitung einer klinischen Prüfung</b> .....	184
<b>Charlotte Herrlinger</b>		
<b>3.1</b>	<b>Etablierung von qualitätssichernden Verfahren</b> .....	184
3.1.1	Risikobasiertes Qualitätsmanagement.....	184
3.1.2	Risikobasierter Monitoringplan.....	185
<b>3.2</b>	<b>Prüfungsdokumente</b> .....	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
<b>3.3</b>	<b>Prüfmedikation</b> .....	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
<b>3.4</b>	<b>Randomisierung und Entblindung .....</b>	<b>240</b>
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
<b>3.5</b>	<b>Personen und Institutionen, die die Prüfung durchführen und kontrollieren .....</b>	<b>244</b>
3.5.1	Bestimmung des Monitors .....	244
3.5.2	Bestimmung einer CRO .....	244
3.5.3	Selektion der Prüfer.....	244
<b>3.6</b>	<b>Regulatorische Voraussetzungen vor Beginn einer klinischen Prüfung .....</b>	<b>244</b>
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

---

<b>4.1</b>	<b>Vorbemerkung und Übersicht zu klinischen Prüfungen mit AM/MP .....</b>	<b>270</b>
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
<b>4.2</b>	<b>Vorbereitung der klinischen Prüfung in Prüfzentrum/ Prüfstelle – derzeitig und zukünftig .....</b>	<b>291</b>

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

---

<b>5.1</b>	<b>Vorbemerkung und Überblick zu ICH-GCP-Addendum, Verordnung (EU) Nr. 536/2014.....</b>	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 „Nichtinterventionellen 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
<b>5.2</b>	<b>Monitoring als Qualitätsmanagement gemäß GCP: on-site und/oder zentral .....</b>	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
<b>5.3</b>	<b>On-Site-Monitoring während der Prüfung,</b>	
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
<b>5.4</b>	<b>„Zentrale Arbeiten“ von Projektmanagern/Monitoren/ CRA und zentralisiertes Monitoring .....</b>	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

<b>5.5</b>	<b>Ordnungsgemäßer Gebrauch der Prüfpräparate (IMP)/ Drug Accountability durch Monitor und Prüfzentrum .....</b>	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
<b>5.6</b>	<b>Management von (multinationalen/internationalen) Multizenterprüfungen, Outsourcing an CRO, Co-Sponsoring .....</b>	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
<b>5.7</b>	<b>Abschluss/Abbruch der Gesamtprüfung, Meldungen, Archivierung .....</b>	430
5.7.1	Meldungen zum Prüfungsende durch Sponsor .....	430
5.7.2	Honorierung von Prüfärzten 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

<b>6 Problemmanagement, Problemfelder, Fehlverhalten .....</b>	<b>440</b>
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
<b>7 Qualifikationen von Monitor/CRA, Projektleiter, Prüfer, Study Nurse .....</b>	<b>450</b>
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
<b>8 Arzneimittelsicherheit in klinischen Prüfungen .....</b>	<b>456</b>
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	Meldeverpflichtung der zuständigen Bundesoberbehörde .....	472
<b>8.5</b>	<b>Mängel bei der Dokumentation von AE und SAE.....</b>	<b>472</b>
<b>8.6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>473</b>

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

Charlotte Herrlinger

---

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

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

Andreas Völp

---

<b>10.1</b>	<b>Wozu klinische Prüfungen? .....</b>	<b>502</b>
<b>10.2</b>	<b>Grundprinzipien der Studienplanung.....</b>	<b>505</b>
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
<b>10.3</b>	<b>Grundlagen der Biostatistik .....</b>	<b>523</b>
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 ( $\alpha$ - und $\beta$ -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
<b>10.4</b>	<b>Klinisches Datenmanagement – Aufgaben und Grundlagen .....</b>	<b>537</b>
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
<b>10.5</b>	<b>Methodische Grundlagen des risikoadaptierten Qualitätsmanagements bei klinischen Prüfungen .....</b>	<b>550</b>
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
	<b>Abkürzungen .....</b>	<b>560</b>
	<b>Glossar.....</b>	<b>565</b>
	<b>Sachverzeichnis .....</b>	<b>579</b>