

# Inhalt

|            |                                                                                             |           |            |                                                                 |            |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|-----------------------------------------------------------------|------------|
| <b>1</b>   | <b>Einführung</b>                                                                           | <b>1</b>  | 2.3.6      | Grundzüge der Umsetzung der EU-Verordnung 536/2014              | 65         |
| <b>2</b>   | <b>Ethisches, juristisches, regulatorisches und organisatorisches Umfeld</b>                | <b>3</b>  | 2.3.7      | Präklinische Anforderungen bei klinischen Prüfungen am Menschen | 72         |
| <b>2.1</b> | <b>Ethisches Umfeld</b>                                                                     | <b>4</b>  | 2.3.8      | Pharmakovigilanz                                                | 75         |
| 2.1.1      | Deklarationen von Helsinki und Edinburgh                                                    | 6         | 2.3.9      | Biosimilars                                                     | 78         |
| 2.1.2      | Ethik-Kommission                                                                            | 8         | <b>2.4</b> | <b>Organisatorisches Umfeld</b>                                 | <b>81</b>  |
| 2.1.3      | Ärztliches Berufsrecht                                                                      | 13        | 2.4.1      | Privatpraxis                                                    | 90         |
| 2.1.4      | Die europäische Bioethik-Konvention                                                         | 15        | 2.4.2      | Universitätsklinik                                              | 93         |
| <b>2.2</b> | <b>Juristisches Umfeld</b>                                                                  | <b>16</b> | 2.4.3      | Andere öffentliche Kliniken                                     | 96         |
| 2.2.1      | Arzneimittelgesetz (AMG)                                                                    | 16        | 2.4.4      | Private Kliniken                                                | 97         |
| 2.2.2      | GCP-Verordnung                                                                              | 19        | 2.4.5      | Site Management Organisation                                    | 98         |
| 2.2.3      | ICH-GCP                                                                                     | 21        | 2.4.6      | Clinical Research Organisation                                  | 99         |
| 2.2.4      | Strafrecht                                                                                  | 22        | <b>2.5</b> | <b>Pharmakoökonomie</b>                                         | <b>104</b> |
| 2.2.5      | Haftungsrecht                                                                               | 25        | 2.5.1      | Kosten                                                          | 104        |
| 2.2.6      | Röntgenverordnung (RöV) und Strahlenschutzverordnung (StrlSchV)                             | 28        | 2.5.2      | Vergleichsmedikation                                            | 105        |
| 2.2.7      | Europäische Rechtsnormen                                                                    | 29        | 2.5.3      | AMNOG                                                           | 107        |
| 2.2.8      | GMP-Verordnung                                                                              | 30        | <b>3</b>   | <b>Klinisches Projektmanagement</b>                             | <b>111</b> |
| 2.2.9      | Studien auf Grundlage US-amerikanischen Rechts (sog. IND-Studien)                           | 31        | <b>3.1</b> | <b>Definition eines Projekts</b>                                | <b>111</b> |
| 2.2.10     | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI) | 33        | <b>3.2</b> | <b>Strukturen</b>                                               | <b>112</b> |
| 2.2.11     | Datenschutz                                                                                 | 36        | <b>3.3</b> | <b>Abläufe</b>                                                  | <b>113</b> |
| 2.2.12     | Medizinprodukte                                                                             | 38        | <b>3.4</b> | <b>Aktivitäten</b>                                              | <b>115</b> |
| <b>2.3</b> | <b>Regulatorisches Umfeld</b>                                                               | <b>42</b> | 3.4.1      | Planung                                                         | 116        |
| 2.3.1      | Good Laboratory Practice                                                                    | 42        | 3.4.2      | Umsetzung                                                       | 117        |
| 2.3.2      | Good Manufacturing Practice                                                                 | 44        | 3.4.3      | Kontrolle                                                       | 125        |
| 2.3.3      | Good Clinical Practice                                                                      | 46        | 3.4.4      | Kommunikation                                                   | 129        |
| 2.3.4      | ICH-GCP – wesentliche Neuerungen der Entwurfsversion                                        | 58        | 3.4.5      | Qualitätsmanagement                                             | 133        |
| 2.3.5      | European Medicines Agency                                                                   | 65        | <b>3.5</b> | <b>Kernkompetenzen</b>                                          | <b>136</b> |
|            |                                                                                             |           | <b>3.6</b> | <b>Systeme und Tools</b>                                        | <b>138</b> |
|            |                                                                                             |           | 3.6.1      | Critical Chain Management                                       | 140        |
|            |                                                                                             |           | 3.6.2      | Balanced Scorecard                                              | 141        |

|                                                                             |     |                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------|-----|
| <b>3.7 Managementfehler und ihre Vermeidung</b> .....                       | 144 | 4.4.5 Close-out Visit (Abschlussbesuch) ..                  | 217 |
| 3.7.1 Optimismus .....                                                      | 146 | 4.4.6 Patientenwerbung .....                                | 218 |
| 3.7.2 Team-Prinzip .....                                                    | 147 | 4.4.7 Prüfertreffen .....                                   | 219 |
| <b>3.8 Outsourcing, Insourcing und Ressourcenplanung</b> .....              | 148 | 4.4.8 Monitortreffen .....                                  | 219 |
| <b>4 Interventionelle Studien</b> ..                                        | 153 | 4.4.9 For Cause Audit (Audit auf Verdacht) .....            | 220 |
| <b>4.1 Ideen</b> .....                                                      | 154 | 4.4.10 SUSAR .....                                          | 222 |
| 4.1.1 Fallserien als Erkenntnismittel .....                                 | 156 | 4.4.11 Feasibility (Durchführbarkeit) .....                 | 222 |
| 4.1.2 Orphan Drugs und Studien in kleinen Patientenpopulationen ....        | 157 | 4.4.12 Meilensteine .....                                   | 223 |
| 4.1.3 Klinische Studien mit Kindern ....                                    | 158 | <b>4.5 Analyse</b> .....                                    | 224 |
| 4.1.4 Bildgebende Verfahren zur Beschleunigung klinischer Entwicklung ..... | 159 | 4.5.1 Analysenplan .....                                    | 224 |
| 4.1.5 Pharmakogenomik .....                                                 | 160 | 4.5.2 Statistische Tests .....                              | 226 |
| <b>4.2 Forschungsdesign</b> .....                                           | 161 | 4.5.3 Metaanalysen .....                                    | 228 |
| 4.2.1 Verblindung .....                                                     | 166 | <b>4.6 Berichterstattung</b> .....                          | 230 |
| 4.2.2 Kontrollgruppen .....                                                 | 166 | <b>4.7 Häufige Probleme</b> .....                           | 236 |
| 4.2.3 Gruppenzuteilung .....                                                | 167 | 4.7.1 Finanzen .....                                        | 236 |
| 4.2.4 Anzahl Interventionen pro Subjekt .....                               | 167 | 4.7.2 Patienten .....                                       | 237 |
| 4.2.5 Patientenauswahl .....                                                | 167 | 4.7.3 Zeit .....                                            | 243 |
| 4.2.6 Phasen der klinischen Forschung ..                                    | 167 | 4.7.4 Administration .....                                  | 244 |
| 4.2.7 Heilversuch .....                                                     | 173 | 4.7.5 Unerwartete Ereignisse (inkl. Nebenwirkungen) .....   | 246 |
| 4.2.8 Compassionate Use .....                                               | 174 | 4.7.6 Ethische, juristische und regulatorische Fragen ..... | 251 |
| 4.2.9 Anwendung der Arzneimittel-härtefallverordnung .....                  | 174 | <b>5 Nichtinterventionelle Studien</b> .....                | 259 |
| <b>4.3 Planung</b> .....                                                    | 175 | <b>5.1 Ideen</b> .....                                      | 263 |
| 4.3.1 Inhalte .....                                                         | 175 | 5.1.1 Versorgungsforschung .....                            | 266 |
| 4.3.2 Digitalisierung und Datenmanagement .....                             | 184 | <b>5.2 Forschungsdesign</b> .....                           | 269 |
| 4.3.3 Statistik .....                                                       | 188 | 5.2.1 Anwendungsbeobachtung .....                           | 270 |
| 4.3.4 Finanzen und Ressourcen .....                                         | 201 | 5.2.2 PASS .....                                            | 273 |
| 4.3.5 Juristische und regulatorische Aspekte .....                          | 203 | 5.2.3 Register .....                                        | 273 |
| <b>4.4 Durchführung</b> .....                                               | 209 | 5.2.4 Kohortenstudien .....                                 | 277 |
| 4.4.1 Präinitiiierung .....                                                 | 209 | 5.2.5 Fall-Kontroll-Studien .....                           | 277 |
| 4.4.2 Initiierung .....                                                     | 210 | <b>5.3 Planung</b> .....                                    | 280 |
| 4.4.3 Monitoring .....                                                      | 210 | 5.3.1 Inhalte .....                                         | 280 |
| 4.4.4 Exkurs: Risk-based Monitoring ...                                     | 211 | 5.3.2 Statistik .....                                       | 281 |
|                                                                             |     | 5.3.3 Finanzen und Ressourcen .....                         | 284 |
|                                                                             |     | 5.3.4 Juristische und regulatorische Aspekte .....          | 285 |
|                                                                             |     | <b>5.4 Durchführung</b> .....                               | 286 |

|              |                                                                                                                                       |     |              |                                                                       |     |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------|-----------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>5.5</b>   | <b>Analyse</b>                                                                                                                        | 287 | <b>7.1.4</b> | Europäische Verordnung<br>Nr. 536/2014                                | 360 |
| <b>5.6</b>   | <b>Berichterstattung</b>                                                                                                              | 289 | <b>7.1.5</b> | Europäische Direktive GCP                                             | 360 |
| <b>5.6.1</b> | Kriterien für Berichte<br>von Beobachtungsstudien                                                                                     | 295 | <b>7.1.6</b> | ICH-GCP                                                               | 360 |
| <b>5.7</b>   | <b>Häufige Probleme</b>                                                                                                               | 296 | <b>7.1.7</b> | Medizinproduktegesetz (MPG)                                           | 360 |
| <b>5.7.1</b> | Vor Beginn der Studie                                                                                                                 | 296 | <b>7.2</b>   | <b>Checklisten</b>                                                    | 380 |
| <b>5.7.2</b> | Während der Studie                                                                                                                    | 296 | <b>7.2.1</b> | Prüfplanleitlinie<br>zur Guten Klinischen Praxis<br>(CPMP/ICH/135/95) | 380 |
| <b>5.7.3</b> | Während der Analyse                                                                                                                   | 297 | <b>7.2.2</b> | Prüfartzordner (Gliederung)                                           | 381 |
| <b>5.8</b>   | <b>Literaturbeispiele</b>                                                                                                             | 298 | <b>7.2.3</b> | Pre-Monitoring Visit Report                                           | 382 |
| <b>6</b>     | <b>Diagnostika-Studien</b>                                                                                                            | 299 | <b>7.2.4</b> | Monitoring Visit Report                                               | 382 |
| <b>6.1</b>   | <b>Ideen</b>                                                                                                                          | 300 | <b>7.2.5</b> | Close-out Visit Report                                                | 382 |
| <b>6.2</b>   | <b>Forschungsdesign</b>                                                                                                               | 301 | <b>7.2.6</b> | Antrag bei Behörde<br>inkl. EudraCT-Nummer                            | 383 |
| <b>6.3</b>   | <b>Planung</b>                                                                                                                        | 303 | <b>7.2.7</b> | Fax bei schwerwiegenden<br>unerwünschten Ereignissen                  | 383 |
| <b>6.3.1</b> | Inhalte                                                                                                                               | 303 | <b>7.3</b>   | <b>Formularvorlagen</b>                                               | 383 |
| <b>6.3.2</b> | Statistik                                                                                                                             | 304 | <b>7.3.1</b> | Prüfartzvertrag                                                       | 383 |
| <b>6.3.3</b> | Finanzen und Ressourcen                                                                                                               | 307 | <b>7.3.2</b> | Patientenaufklärung und<br>-einverständniserklärung                   | 383 |
| <b>6.3.4</b> | Juristische und regulatorische<br>Aspekte                                                                                             | 307 | <b>7.4</b>   | <b>Formeln zur Fallzahlberechnung</b>                                 | 383 |
| <b>6.4</b>   | <b>Durchführung</b>                                                                                                                   | 307 | <b>8</b>     | <b>Literatur und Weblinks</b>                                         | 385 |
| <b>6.5</b>   | <b>Analyse</b>                                                                                                                        | 308 | <b>8.1</b>   | <b>Literatur</b>                                                      | 385 |
| <b>6.6</b>   | <b>Berichterstattung</b>                                                                                                              | 308 | <b>8.2</b>   | <b>Weiterführende Literatur</b>                                       | 394 |
| <b>6.7</b>   | <b>Häufige Probleme</b>                                                                                                               | 309 | <b>8.2.1</b> | Allgemein                                                             | 394 |
| <b>6.8</b>   | <b>Literaturbeispiel</b>                                                                                                              | 310 | <b>8.2.2</b> | Biostatistik                                                          | 394 |
| <b>7</b>     | <b>Anhang</b>                                                                                                                         | 311 | <b>8.3</b>   | <b>Links</b>                                                          | 395 |
| <b>7.1</b>   | <b>Gesetze und Leitlinien</b>                                                                                                         | 311 | <b>8.3.1</b> | Literatur                                                             | 395 |
| <b>7.1.1</b> | Arzneimittelgesetz (15. AMG-Novelle), ergänzt durch das 3. Gesetz zur<br>Änderung arzneimittelrechtlicher<br>und anderer Vorschriften | 311 | <b>8.3.2</b> | Behörden                                                              | 396 |
| <b>7.1.2</b> | GCP-Verordnung                                                                                                                        | 344 | <b>8.3.3</b> | Verbände und Gesellschaften                                           | 396 |
| <b>7.1.3</b> | Europäische Direktive Klinische<br>Prüfung                                                                                            | 360 | <b>9</b>     | <b>Glossar</b>                                                        | 399 |
| <b>10</b>    | <b>Sachverzeichnis</b>                                                                                                                | 407 |              |                                                                       |     |