

# Inhaltsverzeichnis

Geleitwort .....	21
Vorwort .....	22
Die Autoren .....	23

## Kapitel 1

*Joachim A. Schwarz*

<b>Regelungen klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln .....</b>	<b>25</b>
<b>Allgemeine Regularien zur Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln.....</b>	<b>27</b>
Begriffsbestimmungen .....	31
Allgemeine Informationen über Arzneimittel, Stoffe und Hilfsstoffe, Pharmakopöen, Monographien .....	39
Europäische Arzneimittelzulassungsverfahren.....	40
Zentrales Zulassungsverfahren (Gemeinschaftsverfahren).....	41
Nationale Zulassungsverfahren .....	42
Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisiertes Verfahren .....	42
Gegenseitiges Anerkennungsverfahren (Mutual Recognition Procedure).....	43
Dezentrales Gemeinschaftsverfahren (Decentralised Procedure) .....	43
Zulassungsänderungen (Variation System) .....	43
Beurteilung der Umweltrisiken von Arzneimitteln (Environmental Risk Assessment).....	44
Potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit.....	45
Zulassung eines Generikums .....	46
Standardzulassungen .....	46
Zulassung patentgeschützter Medikamente .....	47
Genehmigung für die pädiatrische Verwendung (Paediatric Use Marketing Authorisation).....	47
Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels für seltene Leiden (Orphan Drug Application) .....	48
Fach- und Gebrauchsinformationen (Summary of Product Characteristics).....	48
Packungsbeilage.....	49
Aufbau eines elektronischen Zulassungsdossiers (Electronic Common Technical Document).....	50
Digitale Signaturen .....	51
Präklinische pharmakologisch-toxikologische Arzneimitteluntersuchungen .....	52
Pharmakologische Untersuchungen mit Arzneimitteln .....	58
Pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen mit radioaktiven Substanzen .....	61
Pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen mit photodynamischen Substanzen.....	61
Pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen mit biotechnologischen Substanzen .....	62

Toxikologische Untersuchungen und Verunreinigungen in Prüfsubstanzen.....	63
Auswertung und Interpretation pharmakologisch-toxikologischer Untersuchungen.....	64
<b>Good Laboratory Practice (GLP) – nicht-klinische Laboruntersuchungen .....</b>	65
GLP-Inspektionen .....	67
<b>Good Manufacturing Practice (GMP) – Inspektionen von Prüfpräparaten .....</b>	67
<i>Rudolf H. Völler</i>	
Überwachung der Arzneimittelherstellung durch Landesbehörden .....	71
Überwachung der Arzneimittelherstellung durch Zulassungsbehörden .....	71
Herstellung und Einfuhr .....	72
Anzeigepflichten .....	74
Herstellungserlaubnis und Einfuhrerlaubnis.....	75
Externe Herstellung.....	75
GMP-konforme Herstellung und Freigabe.....	77
GMP- und Zulassungscompliance der Einfuhr .....	79
Einfuhrerlaubnis aus Drittländern .....	79
Behördliche Überwachungspflichten .....	81
Zuständige Behörden in Deutschland .....	83
Koordination der behördlichen Überwachung durch die Zentralstelle der Länder .....	84
Qualifikation der Inspektoren .....	85
GMP-Inspektion der Herstellung und des Inverkehrbringens zur Anwendung am Menschen .....	86
Systematik einer Inspektion .....	87
Ablauf einer Inspektion .....	97
Inspektionsbericht .....	98
Pre-approval Inspektionen .....	100
Überwachung klinischer Prüfungen vor deren Genehmigung durch die Genehmigungsbehörden (Bundesoberbehörden) .....	101
GMP-Inspektionen im zentralen Zulassungsverfahren .....	101
<b>Arzneimittelentwicklung .....</b>	102
<i>Joachim A. Schwarz</i>	
Entwicklungsplan.....	102
Phasen der klinischen Prüfung .....	104
Studienarten der Phase I – Humanpharmakologie .....	106
Erstdosis beim Menschen .....	107
Dosis-Wirkungs-Beziehung.....	110
Pharmakokinetik-Studien.....	111
Pharmakokinetik-Studien in pädiatrischen Altersgruppen.....	112
Pharmakokinetische Untersuchungen bei Nierenfunktionsstörungen .....	112
Pharmakokinetische Untersuchungen bei Leberfunktionsstörungen .....	113
Interaktionsstudien .....	114
Cocktail-Interaktionsstudien.....	115
Pharmakokinetische Interaktionsstudien .....	115
Pharmakodynamische Interaktionsstudien .....	119
Bioäquivalenzstudien .....	119
Bioverfügbarkeitsstudien .....	122

Studienarten der Phase II–Therapeutische Erprobung (explorativ) .....	124
Studienarten der Phase II–III .....	124
Populationspharmakokinetik und -dynamik.....	124
Adjuvante Studien.....	126
Neoadjuvante Studien.....	126
Studienarten der Phase III .....	126
Therapeutische (konfirmatorische) Bestätigung.....	126
Studienarten der Phase IV – Therapeutische Anwendung.....	127
Therapieversuche .....	127
Compassionate Use .....	127
Therapieversuche mit zugelassenen Arzneimitteln – „Off Label“-Gebrauch.....	135

## Kapitel 2

*Gerd Juhl und Joachim A. Schwarz*

Allgemeine Regularien zur Entwicklung und CE-Zertifizierung von Medizinprodukten.....	138
Begriffsbestimmungen.....	142
Harmonisierte Normen.....	147
Informationen über CE-Zertifizierung .....	147
Nomenklatur, Klassifizierung und Beispiele .....	148
Sicherheitsprüfungen von Medizinprodukten.....	149
Biologische Sicherheitsprüfung .....	149
Sicherheitstechnische Unbedenklichkeit .....	150
Konformitätsbewertungsverfahren .....	151
Übersicht: Medizinprodukte-Regularien vs. Arzneimittel-Regularien.....	151
Entwicklungsphasen von Medizinprodukten .....	152
Grundlegende Anforderungen .....	152
Klinische / medizinische Bewertung .....	152
Übersicht: Entwicklungsphasen von Medizinprodukten in Analogie zu Arzneimitteln .....	153
Erfordernis für klinische Prüfungen .....	154
Benannte Stellen .....	155
Zuständige Behörden der Benannten Stellen (ZLG und ZLS) .....	156
CE-Kennzeichnung (Communautés Européennes) .....	157
Kombinationen von Medizinprodukten und Arzneimitteln.....	157
Konsultationsverfahren .....	158
Konsultationsdokumentation .....	159
Besonderheiten klinischer Prüfungen mit Medizinprodukten .....	167
Phase I-MP-Studien.....	167
Phase II-MP-Studien .....	167
Phase III-MP-Studien .....	168
Compassionate Use .....	168

Überwachungssysteme für sonstige Medizinprodukte – Systematische Verfahren.....	168
Überwachungssysteme für aktive implantierbare medizinische Geräte (Medizinprodukte) .....	169
Phase IV-MP-Studien .....	169
Postmarket Surveillance Studies .....	170
Anwenderakzeptanz .....	170
Sicherheitstechnische und messtechnische Kontrollen.....	171
Datensammlungen – Epidemiologische Erhebungen .....	172
Patienten für klinische Prüfungen.....	173

## Kapitel 3

*Joachim A. Schwarz und Gerd Juhl*

<b>Aufgaben und Verantwortlichkeiten bei klinischen Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten .....</b>	<b>174</b>
<b>Aufgaben und Verantwortlichkeiten von Sponsoren.....</b>	<b>174</b>
Allgemeine Verantwortlichkeiten von Arzneimittelherstellern und Auftragsforschungsinstituten ...	175
European Site Master File (Sponsor / CRO) – Unternehmensbeschreibung.....	176
Allgemeine Verantwortlichkeiten von Medizinprodukteherstellern und Auftragsforschungsinstituten .....	177
Verantwortlichkeiten europäischer Sponsoren bei klinischen Prüfungen in Drittländern .....	178
Personelle Voraussetzungen beim Arzneimittelhersteller .....	182
Sachkundige Person (SP), Qualifizierte Person für Pharmakovigilanz (QPPV, Stufenplanbeauftragter) .....	183
Informationsbeauftragter .....	183
Verantwortlicher Arzt.....	183
Personal / Auditors .....	183
Monitore .....	183
Auditor (unabhängiger Prüfer des Sponsors) .....	184
Personelle Voraussetzungen beim Medizinproduktehersteller .....	185
Bevollmächtigter des Herstellers (§ 3 Nr. 16 MPG).....	185
Sicherheitsbeauftragter (§ 30 Abs. 1 Nr. 4 MPG) .....	185
Medizinprodukteberater (§ 31 Abs. 1 MPG) .....	186
Angemessen qualifizierter Prüfer (§ 20 (2) 4 MPG) .....	186
Monitor (ISO 14155).....	186
Auditor.....	186
Personelle Voraussetzungen beim Arzneimittel- und Medizinproduktehersteller.....	186
Datenschutzbeauftragter .....	186
Qualitätssicherungssystem .....	187
Qualitätshandbuch .....	187
Aufgaben der Qualitätssicherungseinheit (Quality Assurance Unit) .....	188
Standard Operating Procedures (SOPs) .....	189
Work Instructions (WIN).....	193
Beispiele für SOPs, Work Instructions und Templates im Internet.....	193
Übersicht: Qualitätssicherungsmaßnahmen durch den Sponsor.....	194

Monitoring – Inprozess-Qualitätskontrolle .....	194
Auditing – In- und Postprozess-Qualitätskontrolle .....	195
Elektronische Datenübermittlung, Handhabung und Verarbeitung .....	195
Berufung von Beratungskommissionen – Data Monitoring Committee .....	196
Fehlverhalten und Betrug in klinischen Prüfungen .....	199
Erkennen von Betrug in klinischen Prüfungen .....	201
Verhinderung von Fehlverhalten und Betrug in klinischen Prüfungen .....	205
Maßnahmen bei Betrug in klinischen Prüfungen und Verhaltensempfehlungen bei mutmaßlichem Betrug .....	207
<b>Aufgaben und Verantwortlichkeiten von Prüfleitern und Prüfern .....</b>	<b>210</b>
Ärztliche Kodizes und Entwicklung der Arzneimittelregularien .....	211
Anforderungen an Prüfärzte und Prüferdefinition .....	219
Prüfärzte als Sponsoren „nicht-kommerzieller“ klinischer Prüfungen .....	224
Anzeigepflichten von Prüfärzten bei klinischen Prüfungen .....	225
Ärztliche Berufsordnungen und Ethik-Kommissionen .....	225
Datenschutz bei klinischen Prüfungen .....	227
Datenübermittlung in Drittstaaten .....	230
Probanden- /Patienten-Information und -Einwilligungserklärungen .....	231
ICH-GCP Elements of Informed Consent .....	231
FDA-GCP Elements of Informed Consent .....	233
Aufklärung und Einholen der Einwilligung zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung mit Arzneimitteln oder Medizinprodukten .....	235
Besonderheiten der Aufklärung bei Medizinprodukteprüfungen .....	241
Dokumentation der Patienten-Information und -Einwilligung .....	242
Honorierung einer Studienteilnahme .....	242
Aufklärung und Einwilligung bei Probanden vor klinischen Prüfungen der Phase I .....	243
Aufklärung und Einwilligung bei einwilligungsfähigen Patienten .....	243
Aufklärung und Einwilligung bei nicht einwilligungsfähigen Personen .....	244
Aufklärung und Einwilligung bei gebärfähigen Frauen .....	246
Aufklärung und Einwilligung bei Kindern und Jugendlichen (Minderjährigen) .....	247
Spenderinformation und Einwilligung vor der Beschaffung von menschlichen Geweben oder Zellen .....	248
Aufklärung von Patienten vor diagnostischen und prädiktiven genetischen Untersuchungen ..	248
Aufklärung und Einwilligung zum Datenschutz bei Anwendungsbeobachtungen oder epidemiologischen Erhebungen .....	254
Muster: Patienten-Information und -Einwilligungserklärung zur Prüfung eines Arzneimittels .....	255
Muster: Patienten-Information und -Einwilligungserklärung bei nicht einwilligungsfähigen Patienten .....	264
Muster: Patienten-Information und -Einwilligungserklärung bei einsichtsfähigen, jedoch nicht einwilligungsfähigen Minderjährigen .....	264
Muster: Patienten-Information und -Einwilligungserklärung bei nicht einwilligungsfähigen Minderjährigen .....	265
Muster: Patienten-Information und -Einwilligungserklärung zur Prüfung eines Medizinprodukts ..	265
Muster: Patienten-Information und -Einwilligungserklärung bei geschäftsunfähigen oder in der Geschäftsfähigkeit beschränkten, nicht einsichtsfähigen Patienten .....	266
Muster: Patienten-Information und -Einwilligungserklärung bei geschäftsunfähigen oder in der Geschäftsfähigkeit beschränkten, jedoch einsichtsfähigen Patienten .....	267

Muster: Patienten-Information und -Einwilligungserklärung bei geschäftsunfähigen oder in der Geschäftsfähigkeit beschränkten Patienten – Ausnahme .....	267
Muster: Patienten-Information und -Einwilligungserklärung bei nicht einsichtsfähigen, nicht einwilligungsfähigen Minderjährigen .....	268
Muster: Patienten-Information und -Einwilligungserklärung bei einsichtsfähigen, nicht einwilligungsfähigen Minderjährigen .....	268
Ärztliche Dokumentationspflicht.....	269
Dokumentation klinischer Prüfungen beim Prüfer.....	270
Unterstützung der Überwachung klinischer Prüfungen .....	271
Erstattung und Honorierung von Prüfungs- und Prüferleistungen .....	271
Akzeptanz klinischer Prüfungen durch Patienten .....	272
Rechtliche Verantwortlichkeiten von Prüfärzten und mögliche Folgen von Fehlverhalten.....	273

## Kapitel 4

*Joachim A. Schwarz*

<b>Voraussetzungen und Anforderungen an klinische Prüfungen mit Arzneimitteln.....</b>	278
Übersicht.....	278
<b>Voraussetzungen vor Beginn klinischer Prüfungen.....</b>	281
Definition einer klinischen Prüfung mit Arzneimitteln.....	281
Anforderungen an nicht-kommerzielle klinische Prüfungen.....	281
Prüfpräparate / Prüfmedikationen / Studienmedikationen.....	283
Kritische Prüfpräparate .....	286
Nicht-Prüfpräparate (Non-investigational medicinal products) .....	286
Übersicht: Provokationssubstanzen .....	289
Anforderungen an veränderte Vergleichspräparate .....	290
Import von Studienmedikationen für klinische Prüfungen .....	290
Import von Betäubungsmitteln .....	292
Kennzeichnung von Studienmedikationen / Arzneimitteln.....	292
Re-Labelling von Studienmedikationen .....	294
Präsentation / Aufmachung der Studienmedikationen .....	295
Interne Freigabe eines Prüfpräparates zur Anwendung beim Menschen und Prüfmusterfreigabebefürwortung.....	296
Bezahlung der Studienmedikationskosten.....	296
Prüferinformation für Arzneimittel und Nutzen-Risiko-Bewertung.....	298
Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) .....	300
Vollständiges IMPD .....	300
Nutzen-Risiko-Abwägung .....	301
Vereinfachtes IMPD .....	303
Probandenversicherung – klinische Prüfung Arzneimittel .....	303
In Deutschland gesetzlich vorgeschriebene Versicherungen .....	303
Genehmigung klinischer Prüfungen.....	309
Genehmigung multinationaler klinischer Prüfungen in Europa .....	310
Beantragung der EudraCT-Nummer für eine klinische Prüfung bei der EMA .....	311

Genehmigungsverfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörde, bei anderen Mitgliedstaaten bzw. bei der EMA .....	311
Rücknahme eines gestellten Genehmigungsverfahrens bei der zuständigen Bundesoberbehörde, bei anderen Mitgliedstaaten bzw. bei der EMA.....	317
Genehmigungsverfahren bei Nachfolgestudien mit gleichem IMP.....	317
Verkürzte 14-tägige Bearbeitungsfrist.....	318
Explizites Genehmigungsverfahren.....	318
Inspektion von Prüfer und / oder Sponsor durch die zuständige Bundesoberbehörde (BfArM / PEI) vor Erteilung der Prüfgenehmigung.....	319
Rücknahme, Widerruf und Ruhen der Prüfgenehmigung durch die Bundesoberbehörde .....	319
Gebühren und Gebührenermäßigung für die Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörden.....	321
Beantragung der zustimmenden Bewertung bei der zuständigen Ethik-Kommission .....	321
Ethik-Kommissionen und Verfahrensabläufe.....	328
Rücknahme, Widerruf und Ruhen der zustimmenden Bewertung durch die zuständige Ethik-Kommission.....	330
Internationale Anforderungen an die Zusammensetzung von Ethik-Kommissionen .....	330
Besonderheiten bei pädiatrischen Studien .....	332
Anzeige klinischer Prüfungen bei zuständigen Behörden.....	333
Registrierung klinischer Prüfungen in einem öffentlich zugänglichen Register .....	334
Verpflichtungen während klinischer Prüfungen .....	335
Nachträgliche Änderungen des Prüfplans (Amendments) .....	335
Substantial Amendment – genehmigungspflichtiges Amendment.....	335
Non-substantial Amendments .....	336
Beantragung eines substantial Amendments bei der zuständigen Bundesoberbehörde.....	337
Beantragung eines substantial oder non-substantial Amendments bei der zuständigen Ethik-Kommission.....	339
Anzeige von substantial oder non-substantial Amendments bei zuständigen Überwachungsbehörden .....	340
Rekrutierung weiterer Prüfzentren .....	340
Abmeldung einzelner Prüfzentren .....	340
Vorübergehende Aussetzung der Prüfung durch den Sponsor.....	341
Aussetzung / Untersagung einer klinischen Prüfung durch die nationale Behörde bei Zweifeln hinsichtlich Unbedenklichkeit oder wissenschaftlicher Grundlage.....	341
Verstöße gegen die für klinische Prüfungen geltenden Regeln.....	341
Europäische Pharmakovigilanz-Meldeverpflichtungen.....	342
Pflichten der Prüfer zur Meldung von schwerwiegenden UEs und UAWs .....	342
Notfall-Entblindung von Studienmedikationen durch Prüfer .....	343
Pflichten des Sponsors zur Meldung von schwerwiegenden UEs und UAWs .....	343
Entblindung von Studienmedikationen durch den Sponsor .....	344
Meldung und Meldeformular .....	346
Amended CIOMS I Report.....	346
Serious Adverse Event / Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions Report .....	348
Tabellen nach CIOMS II .....	353
Zeitplan für internationale Meldungen von UEs und UAWs .....	353
Jährlicher Sicherheitsbericht – Annual Safety Report (ASR).....	355
Development Safety Update Report.....	357

Mitteilungspflichten der zuständigen Bundesoberbehörde.....	357
Verpflichtungen nach Abschluss klinischer Prüfungen.....	358
Meldepflichten der Prüfer und des Sponsors .....	358
Verbleibsdocumentation von Studienmedikationen und Medizinprodukten (Drug / Device Accountability) .....	359
Formblätter zur Drug / Device Accountability .....	359
Entblindung der gesamten Studienmedikationen.....	361
Vernichtung nicht verbrauchter Studienmedikationen.....	361
Dokumentation und Archivierung klinischer Arzneimittelprüfungen im Trial Master File .....	362
Muster: Sponsor Trial Master File .....	362
Muster: Investigator Trial Master File (Investigator's Site File) .....	364
Beispiel: Archiving Check Certificate .....	366
<b>Arzneimittelprüfungen in den USA – Voraussetzungen .....</b>	<b>367</b>
<i>Carsten Skarke und Joachim A. Schwarz</i>	
Begriffsbestimmungen.....	368
Voraussetzungen und Anforderungen vor, während und nach Abschluss klinischer Prüfungen – Übersicht .....	371
Institutional Review Boards and Protection of Human Subjects in Clinical Trials.....	375
Informed Consent .....	382
Datenschutz.....	383
IND Meetings, Consultation Programs, Amendments, Guidance Documents und Annual Reports.....	384
Investigational New Drug Application .....	387
Exploratory Investigational New Drug Study .....	388
Abbreviated New Drug Application .....	389
CGMP for Phase I Investigational Drugs.....	389
Drug Master Files.....	390
Required Specifications for FDA's IND, NDA, ANDA or Drug Master File Binders.....	390
New Drug Application .....	391
FDA Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations .....	391
Registrierung klinischer Studien (Trial Registry) .....	392
Hilfreiche Quellen hinsichtlich Arzneimittelentwicklung und klinischer Prüfung in den USA.....	392

## Kapitel 5

*Joachim A. Schwarz*

<b>Klinische Prüfungen mit speziellen Arzneimittelgruppen.....</b>	<b>394</b>
Betäubungsmittel.....	394
Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel und Biosimilars.....	396
Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products; ATMPs) .....	400
Voraussetzungen klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln für neuartige Therapien.....	402
Zentrale Zulassung neuartiger Therapien .....	403

Gentherapeutika (Somatische Gentherapie; SGT) .....	403
Regelungen zur somatischen Gentherapie in Deutschland und in der EG .....	405
Menschliche Gewebe und Zellen zur Gewebe- und Zelltherapie .....	408
Somatische Zelltherapeutika.....	412
Biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt – Human Tissue Engineered Products (HTEPs)....	414
Voraussetzung klinischer Prüfungen eines Tissue Engineering Products .....	416
Photodynamische Therapie.....	417
Diagnostische Substanzen – Test- und bildgebende Verfahren.....	418
Indikationsansprüche von Diagnostika .....	419
Anforderungen an die klinische Prüfung von Diagnostika .....	419
Voraussetzungen klinischer Prüfungen von radioaktiven Stoffen oder ionisierenden Strahlen (einschließlich Röntgenstrahlen) .....	421
Phytopharmaka .....	427
Traditionelle pflanzliche Arzneimittel und Herbal Medicinal Product Committee (HMPC) .....	428
Klinische Prüfungen mit Phytopharmaka.....	430

## Kapitel 6

*Joachim A. Schwarz*

<b>Unbedenlichkeitstudien mit Arzneimitteln nach der Zulassung....</b>	433
Übersicht: Klinische Prüfungen nach der Zulassung (Post-authorisation Studies) .....	434
Post-authorisation Study (PAS).....	434
Post-authorisation Safety Study (PASS) / Non-interventional Safety Study (NISS) .....	434
Post-authorisation Safety and Efficacy Studies.....	435
Drug Utilisation Study .....	435
Company-sponsored PASS.....	436
Collaborative PASS.....	436
Kohortenstudien (Longitudinalstudien, Observational Cohort Studies) .....	436
Case-control Study – Prospektive oder retrospektive Fall-Kontroll-Studie.....	437
Design von PASS .....	438
Planung, Durchführung, Auswertung und Berichterstellung von nicht-interventionellen PASS / AWBs.....	439
Empfehlungen des BfArM und PEI zu Anwendungsbeobachtungen .....	440
Dokumentationsbögen bei PASS / AWB .....	442
Aufklärung der Patienten, Datenschutz und Einwilligungserklärung bei PASS / AWBs .....	443
Anzeige von und Verpflichtungen bei nicht-interventionellen Studien (AWBs).....	446
Anwendungsbeobachtung in Apotheken.....	447
Anforderungen an klinische Prüfungen der Phase IV .....	449

# Kapitel 7

<b>Arzneimittelsicherheit – Pharmakovigilanz</b> .....	452
<i>Barbara Sickmüller und Joachim A. Schwarz</i>	
Qualifizierte Person für Pharmakovigilanz – Sachkundige qualifizierte Person .....	453
Stufenplanbeauftragter .....	453
Pharmakovigilanz- und Risikomanagement-System .....	455
EU Risk Management System und EU Risk Management Plan .....	456
Definitionen und Terminologie: Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	458
Abschätzung der Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen .....	465
Pharmakovigilanz-Informationen in der Prüferinformation .....	466
Beispiele unerwünschter Ereignisse und Arzneimittelwirkungen in klinischen Prüfungen .....	467
Klassifikationen der Schweregrade unerwünschter Ereignisse und Arzneimittelwirkungen .....	470
WHO Criteria for Grading of Acute and Subacute Toxicity .....	471
Beurteilung des Kausalzusammenhangs unerwünschter Ereignisse .....	475
Kausalitätsbewertung in der EU .....	476
Kausalitätsbewertung von Impfnebenwirkungen (PEI) .....	476
Kausalitätsbewertung der WHO: Causality Assessment of Suspected Adverse Reactions .....	476
Kausalitätsbewertung der FDA .....	477
EudraVigilance-Datenbank .....	478
<b>Hämovigilanz</b> .....	481
<b>Pharmakovigilanz-Inspektionen</b> .....	483
<i>Axel Thiele</i>	
Europäische Rechtsgrundlagen und Detailbestimmungen .....	483
Deutsche Rechtsgrundlagen und Detailbestimmungen .....	484
Zuständige Behörden in Europa .....	485
Zuständige Behörden in Deutschland .....	485
Durchführung von Inspektionen .....	486

# Kapitel 8

*Gerd Juhl und Joachim A. Schwarz*

<b>Voraussetzungen und Anforderungen an klinische Prüfungen mit Medizinprodukten</b> .....	494
Übersicht .....	494
Online-Erfassungssysteme für Anzeigeverfahren .....	497
Definition einer klinischen Prüfung .....	497
Voraussetzungen klinischer Prüfungen mit aktiven implantierbaren Medizinprodukten .....	498
In-vitro-Diagnostika .....	500

Einteilung und Bezeichnung der In-vitro-Diagnostika und der Konformitätsbewertungsverfahren .....	501
Zuständige Bundesoberbehörden .....	501
Voraussetzungen von Leistungsbewertungsprüfungen von In-vitro-Diagnostika .....	502
<b>Voraussetzungen vor Beginn klinischer Prüfungen .....</b>	<b>503</b>
Prüferbroschüre/-information – Handbuch des klinischen Prüfers .....	503
Nutzen-Risiko-Bewertung .....	504
Freigabezertifikat .....	505
Studiendesign .....	505
Erfassung und Dokumentation der Sicherheit .....	506
Nachuntersuchungen .....	507
Nachbeobachtung(en) .....	507
Prüfleiter und Prüfer .....	508
Beschriftung / Kennzeichnung von Medizinprodukten .....	508
Import von Medizinprodukten für klinische Prüfungen .....	509
Probandenversicherung .....	509
Ethik-Kommission .....	510
Antragsstellung zur Bewertung einer klinischen Prüfung bei der Ethik-Kommission .....	511
Genehmigung der klinischen Prüfung durch die zuständige Bundesoberbehörde .....	513
<b>Verpflichtungen während klinischer Prüfungen .....</b>	<b>517</b>
Meldeverpflichtung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen .....	517
Zeitplan für die Meldung von Vorkommnissen sowie zuständige Behörden .....	518
Meldeverpflichtungen in Deutschland, EU und USA .....	519
Prüfplanänderungen (Amendments) .....	519
<b>Verpflichtungen nach Abschluss klinischer Prüfungen .....</b>	<b>520</b>
Archivierung von Studien .....	520
Archivierung beim Prüfer im Device Master File .....	521
Archivierung beim Sponsor im Device Master File .....	521
<b>Voraussetzungen für klinische Prüfungen in den USA .....</b>	<b>522</b>
<i>Joachim A. Schwarz und Carsten Skarke</i>	
Gesetzliche Definition eines Medizinproduktes .....	523
Klassifizierung von Medizinprodukten .....	524
Klassifizierung von Medizinprodukten in Europa vs. USA .....	526
Medizinprodukte zur klinischen Prüfung (Investigational Devices) .....	527
Klinische Prüfung mit Orphan Devices .....	529
Anwendung nicht zugelassener Medizinprodukte außerhalb klinischer Prüfungen .....	529
Zulassung von Medizinprodukten .....	531
Medical Device Reporting, Adverse Events (21 CFR Part 803) .....	534
Medical Device Tracking .....	534
Postmarket Surveillance .....	535
Überwachung / Qualitätskontrolle der Hersteller .....	535

# Kapitel 9

*Joachim A. Schwarz*

<b>Beobachtungs- und Meldesystem bei Medizinprodukten.....</b>	538
Definitionen: Unerwünschte Ereignisse bei Medizinprodukten / Vorkommnisse.....	538
Meldeverpflichtung von Vorkommnissen bei im Verkehr oder in Betrieb befindlichen Medizinprodukten (CE-MPs).....	541
Meldeverpflichtungen über Vorkommnisse in den USA.....	545
Summary of Medical Device Reporting Requirements .....	545
Summary of Other Medical Device Reporting Requirements.....	546

# Kapitel 10

*Joachim A. Schwarz*

<b>Planung und Organisation klinischer Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten.....</b>	547
<b>Patienten-Auswahl und Patienten-Exposition .....</b>	547
Ethnische Faktoren.....	548
Intrinsische und extrinsische Faktoren .....	550
Pharmakogenetik und Pharmakogenomik.....	550
Genetische Untersuchungen .....	552
Frauen .....	554
Konzeptionsschutz .....	555
Schwangerschaft.....	556
Geburt und Arzneimittlexposition .....	558
Stillende Frauen.....	561
Klinische Prüfung mit Medizinprodukten bei Schwangeren oder Stillenden .....	561
Untersuchungen bei Frauen in der Menopause.....	562
Jugendliche, Kinder, Kleinkinder und Säuglinge.....	562
Voraussetzungen klinischer Prüfungen bei Minderjährigen.....	566
Klinische und pharmakologische Besonderheiten bei Jugendlichen, Kindern, Kleinkindern und Säuglingen .....	569
Pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede .....	571
Überlegungen zur Planung und Durchführung klinischer Prüfungen bei Minderjährigen.....	573
Ältere .....	577
Orphan Diseases, Orphan Medicinal Products und Orphan Devices .....	582
<b>Biometrische Studienplanung.....</b>	584
<i>Armin Koch und Joachim A. Schwarz</i>	
Biometrische Nomenklatur: Definitionen und Kenngrößen .....	584

<b>Methodische Guidelines im Bereich Studienplanung .....</b>	<b>589</b>
<i>Armin Koch</i>	
Allgemeines.....	589
ICH-E9: Statistical Principles for Clinical Trials.....	590
Points to consider on switching between superiority and non-inferiority.....	591
Points to consider on multiplicity issues in clinical trials .....	592
Points to consider on missing data.....	594
Points to consider on applications with 1. Meta-Analyses and 2. one Pivotal-Study .....	595
Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design.....	597
<b>Studiendesigns</b>	
<i>Armin Koch und Joachim A. Schwarz</i>	
Fallzahlschätzung und biometrische Studienplanung.....	605
Stratifizierung .....	607
Randomisierung.....	608
Verblindung .....	610
<b>Primäre und sekundäre Messvariable / Zielvariable / Endpunkte .....</b>	<b>611</b>
<i>Joachim A. Schwarz</i>	
Indikationsspezifische Leitlinien.....	612
Klinische Endpunkte (relevante, harte Endpunkte – Outcome; Endpunkt-Studien).....	612
Surrogatparameter .....	613
Beurteilungsskalen / -fragebögen (Inventare) und Score-Systeme.....	616
Patienten-Selbstbeurteilung (Patient-reported Outcomes) .....	616
Selbstbeurteilungsskalen .....	618
Fremdbeurteilung und Fremdbeurteilungsskalen / -fragebögen.....	618
Intermediäre Surrogatparameter – Endpunkte .....	619
Zusammengesetzte / kombinierte primäre Endpunkte (Combined / Composite Endpoints).....	619
Lebensqualitätsparameter .....	620
Parameter eines therapeutischen Zusatznutzens.....	623
<b>Pharmakoökonomie – Kosten-Nutzen-Analyse .....</b>	<b>625</b>
Piggy-back Studien – kombinierte klinische und pharmakoökonomische Studien .....	632
Auswertung und Konsequenzen pharmakoökonomischer Daten aus klinischen Prüfungen .....	633
Kontrollgruppen und Vergleichssubstanzen /-präparate .....	635
Externe und historische Kontrollen .....	636
Plazebo.....	637
Voraussetzungen zur Plazebo-Anwendung .....	642
Nocebo .....	642
Klinische Umweltmedizin .....	643
<b>Laboruntersuchungen in klinischen Prüfungen .....</b>	<b>644</b>
Qualitätsanforderungen an Laboratorien .....	645
Akkreditierung von Laboratorien .....	647
Analytische Kenngrößen und Definitionen .....	647
Validierung bioanalytischer Methoden .....	649

Logistische Voraussetzungen für die Durchführung von Laboruntersuchungen .....	650
Auswahl eines Laboratoriums .....	652
Lokale und regionale Laboratorien .....	653
Zentrallaboratorien.....	654
Standardisierungen der Probenentnahmeverbedingungen .....	655
Labor-Kits.....	657
Probenbeschriftung und -identifizierung .....	657
Probenversand / Probentransport.....	657
Referenzbereiche .....	662
Labormanual .....	663
Labormethoden und Referenzbereiche im Internet .....	664
Prüfplan zur klinischen Prüfung eines Arzneimittels.....	664
Compliance .....	669
Substudie(n) .....	671
Anschlussbehandlung von Studienpatienten nach Beendigung klinischer Prüfungen.....	672
Offene Verlängerungsstudie (Open Label Extention Study) .....	672
Prüfplan zur klinischen Prüfung eines Medizinproduktes .....	673
Prüfbögen .....	674
Elektronische Prüfbögen (e-CRFs).....	678
Design von Prüfbögen.....	678
Überprüfung von Prüfbögen .....	681
Auswahl von Studienzentren .....	681
Koordinierungszentren für klinische Studien und Kompetenznetzwerke.....	681
Studienkoordinierungszentren und Prüfärztenetze .....	682
Überlegungen zu Arbeitsweisen von Koordinierungszentren und Prüfärztenetzen .....	683
Studienkoordinatoren – Study Nurses .....	685
Patienten-Rekrutierung für klinische Prüfungen .....	686
Patienten-Rekrutierung in öffentlichen Medien und durch Call-Centers .....	688
Patienten-Rekrutierung für Orphan Diseases.....	699
Patienten-Motivation zur Studienteilnahme .....	699
Patienten-Kontaktstellen .....	703
Projektmanagement klinischer Prüfungen .....	703
Projektmanagement durch eine Studienzentrale .....	704
Zeitplanung für klinische Prüfungen.....	705
Budgetplanung und Kosteneinsparung .....	705
Dokumentationsmanagement .....	706
Laborkosten.....	707
Randomisierung.....	708
Prüferhonorare .....	708
Variable Kosten.....	709
Monitoring .....	710
Pharmacovigilance .....	711
Datenverarbeitung .....	712
Audits .....	713
Dokumentationsbeispiele.....	714

<b>Megastudien.....</b>	<b>722</b>
Zentrale Studienorganisation und Ablauforganisation.....	724
Expertenkomitees.....	725
Planung von Mega-Studien.....	725
<b>Monitoring klinischer Prüfungen .....</b>	<b>729</b>
Beispiel für einen Monitoring-Plan .....	732
Monitor-Training .....	733
Identifizierung / Selektion potenzieller Prüfärzte und Prüfärztezentren.....	734
Beispiel: Anfrage an potenzielle Prüfärzte (Machbarkeitsstudie, Feasibility Questionnaire) .....	736
Prüferselektionsbesuch.....	741
Checkliste für den Selektionsbesuch.....	741
Monitor-Training vor dem ersten Prüfertreffen.....	744
Prüfertreffen .....	745
Prüferordner .....	747
Studienhandbuch für Prüfärzte (Study Reference / Operational Manual) .....	749
Formblätter zur Ablauforganisation und -dokumentation einer klinischen Prüfung .....	750
Prüfervertrag und Honorarvereinbarung.....	753
Muster: Finanzielle Selbstauskunft.....	756
Studieninitiierungsbesuch.....	757
Checklisten für den Studieninitiierungsbesuch .....	757
Periodisches Monitoring klinischer Prüfungen .....	759
Checkliste für den periodischen Monitoring-Besuch.....	759
Monitor-Training während einer klinischen Prüfung.....	763
Co-Monitoring.....	763
Aktivitäten beim In-house Monitoring.....	764
Elektronisches In-house Monitoring (e-Monitoring) .....	765
Zentrales Monitoring.....	765
Prüfertreffen während einer klinischen Prüfung .....	765
Retrospektives Monitoring .....	766
Studienabschlussbesuch .....	766
Checkliste für den Abschlussbesuch einer Studie .....	766
Beispiel für ein Prüferzertifikat .....	767
<b>Audits.....</b>	<b>768</b>
<b>Audit-Typen .....</b>	<b>768</b>
System-Audit.....	768
Projekt-Audit.....	770
Qualitätssicherungsplan (Audit-Planung) .....	770
<b>Audits klinischer Prüfungen .....</b>	<b>772</b>
Studien-Audits.....	772
Studienberichts-Audit .....	775
Sachverständigungsgutachten-Audit .....	776
Audit-Bericht .....	776
Audit-Zertifikat.....	778

## **Auswertung der Ergebnisse klinischer Prüfungen.....780**

### **Joachim A. Schwarz**

Datenverarbeitung und Kodierungen .....	780
Consistency Checks.....	782
Blind Data Review Meeting .....	783
Biometrische Auswertung .....	784
Klinisch-biometrischer / integrierter Abschlussbericht.....	785
Studienabschlussbericht einer Arzneimittelprüfung .....	786
Studienabschlussbericht einer Medizinprodukteprüfung.....	790
Publikation der Studienergebnisse .....	792
Sachverständige und „Clinical Overview and Clinical Summaries“ (Bewertungsbericht) .....	795
<b>GCP-Inspektionen klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln.....797</b>	
Europäische GCP-Inspektionen .....	798
Nationale GCP-Inspektionen – Deutschland .....	799
Inspektionsbericht .....	800
Anforderungen an Überwachungsbehörden und Inspektoren.....	801
Inspektionsinhalte.....	801
<b>GCP-Inspektionen klinischer Prüfungen mit Medizinprodukten.....801</b>	
Überprüfung im Rahmen der Überwachung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten.....	802
<b>Anforderungen an sonstige biomedizinische Forschungsvorhaben.....802</b>	
Checkliste zur Durchführung biomedizinischer Forschungsvorhaben.....	805
Patente und Patentierung medizinischer Verfahren.....	807
Anforderungen an epidemiologische Forschungsvorhaben .....	808
Regularien epidemiologischer Forschung .....	810
Beispiele von Krankheits- und Interventionsregistern .....	811
Evidence Based Medicine (EbM) .....	812
Centers of Excellence.....	814
Health Technology Assessment (HTA) .....	814

## **Anhang**

Planungstabellen für klinische Prüfungen.....	818
Abkürzungsverzeichnis .....	831
Sachwortverzeichnis.....	837