

Inhaltsverzeichnis

Geleitwort 21

Vorwort 22

Die Autoren 23

Kapitel 1

Joachim A. Schwarz

Regelungen klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln 25

Allgemeine Regularien zur Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln..... 27

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
Good Laboratory Practice (GLP) – nicht-klinische Laboruntersuchungen	65
GLP-Inspektionen	67
Good Manufacturing Practice (GMP) – Inspektionen von Prüfpräparaten	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
Arzneimittelentwicklung	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

Aufgaben und Verantwortlichkeiten bei klinischen Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten	174
Aufgaben und Verantwortlichkeiten von Sponsoren	174
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
Aufgaben und Verantwortlichkeiten von Prüfleitern und Prüfern	210
Ärztliche Kodizes und Entwicklung der Arzneimittelregularien	211
Anforderungen an Prüfarzte und Prüferdefinition	219
Prüfarzte als Sponsoren „nicht-kommerzieller“ klinischer Prüfungen	224
Anzeigepflichten von Prüfarzten 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 Prüfarzten und mögliche Folgen von Fehlverhalten	273

Kapitel 4

Joachim A. Schwarz

Voraussetzungen und Anforderungen an klinische Prüfungen mit Arzneimitteln

Übersicht	278
Voraussetzungen vor Beginn klinischer Prüfungen	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-Labeling von Studienmedikationen	294
Präsentation / Aufmachung der Studienmedikationen	295
Interne Freigabe eines Prüfpräparates zur Anwendung beim Menschen und Prüfmusterfreigabezertifikat	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
Verbleibsdokumentation 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
Arzneimittelprüfungen in den USA – Voraussetzungen	367
<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

Klinische Prüfungen mit speziellen Arzneimittelgruppen.....	394
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

Unbedenklichkeitsstudien mit Arzneimitteln nach der Zulassung	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

Arzneimittelsicherheit – Pharmakovigilanz 452

Barbara Sickmüller und Joachim A. Schwarz

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

Hämovigilanz..... 481

Pharmakovigilanz-Inspektionen 483

Axel Thiele

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

Voraussetzungen und Anforderungen an klinische Prüfungen mit Medizinprodukten..... 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
Voraussetzungen vor Beginn klinischer Prüfungen	503
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
Verpflichtungen während klinischer Prüfungen	517
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
Verpflichtungen nach Abschluss klinischer Prüfungen.....	520
Archivierung von Studien	520
Archivierung beim Prüfer im Device Master File	521
Archivierung beim Sponsor im Device Master File.....	521
Voraussetzungen für klinische Prüfungen in den USA.....	522
<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

Beobachtungs- und Meldesystem bei Medizinprodukten	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

Planung und Organisation klinischer Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten	547
Patienten-Auswahl und Patienten-Exposition	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
Biometrische Studienplanung	584
<i>Armin Koch und Joachim A. Schwarz</i>	
Biometrische Nomenklatur: Definitionen und Kenngrößen	584

Methodische Guidelines im Bereich Studienplanung	589
<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
 Studiendesigns	
<i>Armin Koch und Joachim A. Schwarz</i>	
Fallzahlschätzung und biometrische Studienplanung.....	605
Stratifizierung.....	607
Randomisierung.....	608
Verblindung	610
 Primäre und sekundäre Messvariable / Zielvariable / Endpunkte.....	611
<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
Pharmakoökonomie – Kosten-Nutzen-Analyse	625
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
Laboruntersuchungen in klinischen Prüfungen.....	644
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 Probenentnahmebedingungen	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 Extension 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 Prüferärztenetze	682
Überlegungen zu Arbeitsweisen von Koordinierungszentren und Prüferärztenetzen	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

Megastudien	722
Zentrale Studienorganisation und Ablauforganisation	724
Expertenkomitees	725
Planung von Mega-Studien	725
Monitoring klinischer Prüfungen	729
Beispiel für einen Monitoring-Plan	732
Monitor-Training	733
Identifizierung / Selektion potenzieller Prüferärzte und Prüferärztezentren.....	734
Beispiel: Anfrage an potenzielle Prüferärzte (Machbarkeitsstudie, Feasibility Questionnaire)	736
Prüferselektionsbesuch.....	741
Checkliste für den Selektionsbesuch.....	741
Monitor-Training vor dem ersten Prüfertreffen.....	744
Prüfertreffen	745
Prüferordner	747
Studienhandbuch für Prüferärzte (Study Reference / Operational Manual)	749
Formblätter zur Ablauforganisation und -dokumentation einer klinischen Prüfung	750
Prüfervertrag und Honorarvereinbarung	753
Muster: Finanzielle Selbstauskunft	756
Studieninitiiierungsbesuch	757
Checklisten für den Studieninitiiierungsbesuch	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
Audits	768
Audit-Typen	768
System-Audit.....	768
Projekt-Audit.....	770
Qualitätssicherungsplan (Audit-Planung)	770
Audits klinischer Prüfungen	772
Studien-Audits	772
Studienberichts-Audit	775
Sachverständigengutachten-Audit	776
Audit-Bericht	776
Audit-Zertifikat.....	778

Auswertung der Ergebnisse klinischer Prüfungen.....	780
<i>Joachim A. Schwarz</i>	
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
GCP-Inspektionen klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln.....	797
Europäische GCP-Inspektionen	798
Nationale GCP-Inspektionen – Deutschland	799
Inspektionsbericht	800
Anforderungen an Überwachungsbehörden und Inspektoren.....	801
Inspektionsinhalte.....	801
GCP-Inspektionen klinischer Prüfungen mit Medizinprodukten	801
Überprüfung im Rahmen der Überwachung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten	802
Anforderungen an sonstige biomedizinische Forschungsvorhaben	802
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