

Kompendium der klinischen Prüfung

Charlotte Herrlinger (Hrsg.)

Unter Mitarbeit von N. Clemens, B. Dietrich, K. Dommisch,
D. Greiling, C. Herrlinger, S. Kienzle-Horn, C. Ortland, B. Scholz,
A. Völp



Editio Cantor Verlag Aulendorf

Für den fachlichen Inhalt der Beiträge in diesem Werk zeichnen die jeweils genannten Autoren selbst verantwortlich.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Werk das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten sind dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <https://portal.dnb.de/opac.htm> abrufbar.

ISBN 978-3-87193-494-0

1. Auflage 2025

© 2025 ECV · Editio Cantor Verlag GmbH, Aulendorf.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie Übersetzung in andere Sprachen, behält sich der Verlag auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Kopie, Mikrofilm oder andere Verfahren einschließlich elektronischer Datenträger) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. Die automatisierte Analyse des Werkes, um daraus Informationen insbesondere über Muster, Trends und Korrelationen gemäß § 44b UrhG („Text und Data Mining“) zu gewinnen, ist untersagt. Das Fehlen des Symbols ® nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

Satz: rdz GmbH, Siegburg

Druck: Druckerei & Verlag Steinmeier GmbH & Co. KG, Deiningen

ECV · Editio Cantor Verlag im Internet unter www.ecv.de

Geleitwort

Für die Zulassung neuer Arzneimittel sind klinische Prüfungen unerlässlich. Sowohl der europäische wie auch der nationale Gesetzgeber, aber auch die Sponsoren klinischer Prüfungen, stellen hohe Anforderungen an die Qualität bei der Planung, Durchführung, Auswertung und Berichterstattung klinischer Prüfungen. Nur wenn die Daten in klinischen Prüfungen korrekt erhoben und berichtet werden und dies in Inspektionen zweifelsfrei nachvollzogen werden kann, werden diese Daten für die Zulassung von Arzneimitteln akzeptiert. Für eine erfolgreiche klinische Prüfung ist daher das reibungslose Zusammenspiel von Sponsoren, Prüfern und ihren Teams wie auch Monitoren essenziell. Während moderne IT-Tools eine schnellere und z.T. einfachere Erfassung und Verarbeitung von prüfungsrelevanten Daten ermöglichen, erzeugen diese aber auch neue Fragestellungen und „Fallstricke“, z. B. im Studienmanagement. Die zunehmende Komplexität klinischer Prüfungen macht deren Durchführung und Monitoring daher zunehmend herausfordernder.

Zur Bewältigung der gestiegenen Komplexität wurden in den letzten Jahren vermehrt risikobasierte Ansätze sowohl bei der Durchführung als auch beim Monitoring etabliert, die sich u. a. im Addendum der Note for Guidance on Good Clinical Practice finden. Auch die seit 2022 erstmals anwendbare und seit dem 31. Januar 2023 nunmehr verpflichtend anzuwendende Verordnung (EU) Nr. 536/2014 zu klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln – besser bekannt unter ihrer englischen Bezeichnung „Clinical Trials Regulation“ (CTR) – hat dieses Konzept aufgegriffen. Darüber hinaus ändert die CTR die regulatorischen Verfahren bei der Genehmigung und Überwachung klinischer Prüfungen in allen Mitgliedstaaten deutlich und hat auch entsprechende Änderungen in den nationalen Gesetzen und Verordnungen nach sich gezogen.

Die vorliegende 1. Auflage des Handbuchs „Kompendium der Klinischen Prüfung“ nimmt sich besonders der neuen regulatorischen Aspekte an, ohne die bestehenden Regularien außer Acht zu lassen. Verschiedene Kapitel zu den Grundlagen der Planung und Auswertung klinischer Prüfungen sowie des Datenmanagements setzen sich mit den Konzepten und Methoden des risikobasierten Qualitätsmanagements auseinander. Neu aufgenommen wurden die Kapitel zu Klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten, so dass in diesem Buch das gesamte Spektrum der unterschiedlichen Prüfungen abgebildet wird.

Ich wünsche allen Leserinnen und Lesern bei der Lektüre dieses Kompendiums und der anschließenden Umsetzung in die Praxis alles Gute und viel Erfolg.

Bonn, im Sommer 2024

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Sudhop

Danksagung

Zunächst möchte ich mich recht herzlich bei meinen Gastautoren, Herrn Dr. med. Norbert Clemens, Herrn Prof. Dr. med. Klaus Dommisch, Frau Dr. rer. nat. Doris Greiling, Herrn Dr. rer. nat. Christoph Ortland, Frau Dr. Bianca Scholz und Herrn Dr. Andreas Völp bedanken, ohne deren Unterstützung dieses Buchprojekt nicht hätte realisiert werden können. Alle Gastautoren haben ihr profundes Wissen auf dem jeweiligen Spezialgebiet in das vorliegende Kompendium eingebracht.

Mein Dank gilt besonders auch Herrn Dr. med. Bruno Dietrich, ehemals Medical Director bei Glycotope in Berlin-Buch, mit dem ich viele Jahre im CRO-Geschäft sowie in der pharmazeutischen Industrie zusammengearbeitet habe. Er hat die kritische Durchsicht der von mir verfassten Kapitel übernommen und besonders bei Kapitel 2 (Regularien) wertvolle Hinweise für Korrekturen gegeben und Ergänzungen eingefügt. Ebenso geht ein herzliches Dankeschön an Frau Dr. med. Dipl.-Inf. Susanne Kienzle-Horn, die mich bei dem Kapitel „Arzneimittelsicherheit“ unterstützt hat.

Bei meinem Mann, Prof. Dr. med. Axel Herrlinger, bedanke ich mich für sein Verständnis, das er mir bei der zeitintensiven Zusammenstellung der Kapitel dieses Buches entgegengebracht hat, und bei meinem Sohn Yannick für sein Interesse an meiner Arbeit.

Charlotte Herrlinger

Vorbemerkung

Im Jahr 1996 erschien unter der Autorenschaft von Dr. med. Reinhild Eberhardt und Dr. med. Mariola Söhngen die 1. Auflage des Buches „Monitoring klinischer Studien“. Die 4. Auflage wurde durch Dr. med. Reinhild Eberhardt und Herrn Gerhard Fortwengel herausgegeben. Für die 5. Auflage im Jahr 2009 mit dem Titel „Monitoring und Management klinischer Studien“ übernahm Frau Dr. med. Charlotte Herrlinger die Koautorenschaft und einige Kapitel des Buches, das dann bis zur 7. Auflage weiterhin unter dem Titel „Management und Monitoring klinischer Prüfungen“, aber jeweils unter Einarbeitung wichtiger Änderungen, gemeinsam mit Frau Dr. Eberhardt gestaltet wurde.

Die langjährige Autorin Reinhild Eberhardt hat sich nun in den wohlverdienten Ruhestand zurückgezogen, so dass eine gemeinsame 8. Auflage des Buches nicht mehr möglich war. Ihr gebührt Dank und große Anerkennung für ihre geleistete Arbeit.

Da das Werk in den vergangenen Jahren von der Leserschaft gut angenommen worden war, wäre es bedauerlich gewesen, das Buchprojekt einzustellen.

Frau Dr. Herrlinger hat sich daher entschlossen, das Buch in veränderter Konzeption unter dem Titel „Kompendium der klinischen Prüfung“ mit „Teil 1 Arzneimittelprüfung“ und „Teil 2 Medizinprodukte-Prüfung“ neu herauszugeben und neben dem erforderlichen theoretischen Grundlagenwissen noch mehr die praktischen Aspekte zu betonen.

Wegen wesentlicher regulatorischer Neuerungen war eine intensive Überarbeitung des Kapitels „Wichtige Bestimmungen und Regularien bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln“ notwendig. Die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 ist im Januar 2022 endlich in Kraft getreten. Obwohl bereits im April 2014 von der Europäischen Kommission beschlossen, benötigte die Umsetzung wegen technischer Schwierigkeiten mit dem Portal Clinical Trials Information System (CTIS) ungewöhnlich lange. Die Inhalte der Verordnung waren zwar bereits in der 7. Auflage von „Management und Monitoring klinischer Prüfungen“ dargestellt worden, konnten nun aber gemeinsam mit den in nationales Recht übernommenen Ergänzungen und Änderungen der Paragraphen 40–42c des Arzneimittelgesetzes (AMG) als rechtsverbindlich präzisiert werden.

Völlig neu in das Buch aufgenommen wurden die Kapitel über Klinische Prüfungen mit Medizinprodukten, wobei auch hier neben den „Wichtigen Bestimmungen und Regularien bei klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten“ großer Wert auf die praktische Durchführung, also das „Management einer klinischen Prüfung mit Medizinprodukten“ gelegt wurde.

Da die zu bearbeitenden Inhalte immer mehr zunahmen, wurde das Autorenteam erweitert.

Neben den bereits früher tätigen Gastautoren Prof. Dr. Klaus Dommisch, Dr. Susanne Kienzle-Horn und Dr. Andreas Völp konnten als neue Autoren Dr. Norbert Clemens, Dr. Bruno Dietrich, Dr. Doris Greiling, Dr. Christoph Ortland und Dr. Bianca Scholz gewonnen werden. Alle an diesem Buch beteiligten Autoren verfügen über langjährige praktische Erfahrungen in der Durchführung klinischer Prüfungen. Diese Erfahrungen, z. B. vermeidbare Fehler und Probleme im täglichen Prüfungsalltag, sollen an die Leser weitergegeben werden, damit diese vom praktischen Wissen der Autoren profitieren können.

Klinische Forschung befindet sich ständig im Fluss. Durch das geplante Medizinforschungsgesetz sind zukünftig weitere Änderungen zu erwarten, die sich auf die regulatorischen Anforderungen an klinische Prüfungen auswirken werden. Daher wird es auch zukünftig unser Bestreben sein, dem mit der Durchführung klinischer Prüfungen betrauten Personenkreis, also den Mitarbeitern von Sponsoren und CROs, Monitoren und CRAs sowie den Prüfürzten mit ihren Prüfungs-Teams, die aktuell gültigen Regularien und die daraus resultierenden praktischen Handlungsanweisungen zu vermitteln.

Wichtige Information

Die Lektoratsarbeiten an den Manuskripten dieses Buches wurden im August 2024 abgeschlossen. Bis zur Drucklegung sind noch wichtige Regelungen in Kraft getreten, die Auswirkungen auf die künftige praktische Arbeit im Bereich klinischer Forschung haben werden, die jedoch für dieses Buch nicht mehr berücksichtigt werden konnten.

Deklaration von Helsinki

Die World Medical Association hat auf ihrer Generalversammlung im Oktober 2024 in Helsinki eine überarbeitete Version der „Deklaration von Helsinki“ verabschiedet. Sie liegt derzeit nur in der englischen Originalversion vor und ist als verbindliche Version in der klinischen Forschung zu berücksichtigen; <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>.

ICH E6 (R3) Guideline on good clinical practice (GCP)

Der Leitlinienentwurf wurde am 25. Mai 2023 veröffentlicht und sowohl die Grundsätze als auch Anhang 1 waren zwischen dem 26. Mai und dem 26. September 2023 Gegenstand einer öffentlichen Konsultation. Die Umsetzung der Grundsätze und des Anhangs 1 ist für August/September 2024 geplant, während die Umsetzung des Anhangs 2 für April/Mai 2025 geplant ist.

Medizinforschungsgesetz

Das Medizinforschungsgesetz ist in Teilen am 30. Oktober 2024 in Kraft getreten; die restlichen Teile sollen bis zum 1. Juli 2025 in Kraft gesetzt werden. Der

Gesetzestext ist zugänglich unter <https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2024/324/VO.html>.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten geplanten Änderungen findet sich unter https://www.pharmadeutschland.de/index.php?id=1&type=565&file=fileadmin/user_upload/MFG_Vortrag_BMG_Dr._Lars_Nickel.pdf.

Klinische Forschung befindet sich ständig im Fluss. Daher wird es auch zukünftig unser Bestreben sein, dem mit der Durchführung klinischer Prüfungen betrauten Personenkreis, also den Mitarbeitern von Sponsoren und CROs, Monitoren und CRAs sowie den Prüfärzten mit ihren Prüfungsteams, die aktuell gültigen Regularien und die daraus resultierenden praktischen Handlungsanweisungen zu vermitteln.

Noch eine letzte Bemerkung zum Thema „Gendern“: Um eine bessere Lesbarkeit des Textes zu gewährleisten, haben alle Autoren in diesem Kompendium auf eine gender-typische Schreibweise verzichtet. Die männliche Bezeichnung (z. B. Prüfer, Prüfungsteilnehmer) gilt selbstverständlich auch für weibliche Personen.

Fürth, im Sommer 2024

Charlotte Herrlinger

Inhalt

Danksagung	6
Vorbemerkung	7
1 Die klinische Prüfung <i>C. Herrlinger</i>	23
1.1 Definition „Klinische Prüfung“	23
1.2 Phasen der klinischen Prüfung	25
1.2.1 Phase 0	26
1.2.1.1 Definition	26
1.2.1.2 Durchführung von Phase-0-Prüfungen	26
1.2.2 Phase I	27
1.2.2.1 Definition und Prüfungstypen	27
1.2.2.2 Voraussetzungen für eine First-in-Human-Prüfung	28
1.2.2.3 Durchführung von Phase-I-Prüfungen	28
1.2.2.4 Charakteristika und Design der einzelnen Prüfungstypen	29
1.2.2.5 Methodik	34
1.2.3 Phase II [17]	37
1.2.3.1 Definition und Prüfungstypen	37
1.2.3.2 Charakteristika der einzelnen Prüfungstypen	37
1.2.3.3 Methodik	38
1.2.4 Phase III	39
1.2.4.1 Definition	39
1.2.4.2 Charakteristika von Phase-III-Prüfungen	39
1.2.4.3 Methodik	39
1.2.5 Phase IV	41
1.2.5.1 Definition	41
1.2.5.2 Durchführung von Phase-IV-Prüfungen	41
1.2.5.3 Charakteristika von Phase-IV-Prüfungen	42
1.2.5.4 Minimalinterventionelle klinische Prüfungen	43
1.2.6 Adaptives Prüf-Design	43
1.2.7 Prüfer-initiierte Prüfungen	44
1.3 Abgrenzung der klinischen Prüfung zu anderen wissenschaftlichen Untersuchungen	48
1.3.1 Nichtinterventionelle Studie (NIS) [29,30]	48

1.3.1.1	Definition	48
1.3.1.2	Charakteristika von nichtinterventionellen Studien	48
1.3.1.3	Arten von nichtinterventionellen Studien	49
1.3.2	Weitere Studien-Begriffe	52
1.3.2.1	Post Marketing Surveillance	52
1.3.2.2	Unbedenklichkeitsstudie	53
1.3.2.3	Post Authorisation Safety Study (PASS)	53
1.3.2.4	Post Authorisation Efficacy Study (PAES)	54
1.3.3	Untersuchungen mit Nahrungsergänzungsmitteln	54
2	Wichtige Bestimmungen und Regularien <i>C. Herrlinger, B. Dietrich</i>	60
2.1	Einführung	60
2.1.1	Leitlinie (Guideline, Note for Guidance)	60
2.1.2	Richtlinie, Direktive (Directive)	60
2.1.3	Nationale Gesetze	61
2.1.4	EU-Verordnung (Regulation)	61
2.1.5	Nationales Recht vs. internationale Regularien	61
2.2	Deklaration von Helsinki	62
2.2.1	Definition	62
2.2.2	Historische Entwicklung	62
2.2.3	Inhalt der Deklaration von Helsinki	63
2.3	ICH-GCP-Guideline und ICH-GCP-Addendum „risikobasiert“	69
2.3.1	Definitionen	69
2.3.1.1	Definition GCP	69
2.3.1.2	Definition ICH-GCP, historische Entwicklung von GCP zu ICH-GCP	69
2.3.2	Inhalt von ICH-GCP	71
2.3.2.1	Ethische Gesichtspunkte	72
2.3.2.2	Verantwortlichkeiten	75
2.3.2.3	Dokumentation	99
2.4	EU-Direktive 2001/20/EG	100
2.5	Verordnung (EU) Nr. 536/2014	102
2.5.1	Erhoffte Vorteile der Verordnung (EU) 536/2014	103
2.5.2	Inhalt der EU-Verordnung	104
2.6	Arzneimittelgesetz (AMG)	112
2.6.1	Historische Entwicklung des AMG	112
2.6.2	Zweck des AMG	112
2.6.3	Relevante Paragraphen des AMG für klinische Prüfungen	112
2.7	GCP-Verordnung	151
2.7.1	Historische Entwicklung	151

2.7.2	Zweck der GCP-Verordnung	152
2.7.3	Inhalt der GCP-Verordnung	152
2.8	Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO) und Bundesdatenschutzgesetz (BDSG)	153
2.8.1	Historische Entwicklung	153
2.8.2	Inhalt von DS-GVO und BDSG	154
2.8.2.1	Gegenstand	154
2.8.2.2	Ziel	154
2.8.2.3	Besondere Kategorien personenbezogener Daten	154
2.8.2.4	Verarbeitung personenbezogener Daten	154
2.8.2.5	Verantwortung für die Einhaltung der o. g. Grundsätze	155
2.8.2.6	Bedingungen, unter denen die Verarbeitung von personenbezogenen Daten rechtmäßig ist	156
2.8.3	Rechte der betroffenen Personen	156
2.8.4	Meldepflicht bei Verletzungen	157
2.8.5	Datenschutzbeauftragter	157
2.8.6	Datenschutz-Folgenabschätzung (DSFA)	159
2.8.7	Haftung	160
2.8.8	Sanktionen	161
2.8.8.1	DS-GVO	161
2.8.8.2	BDSG	161
2.9	Musterberufsordnung	162
2.9.1	Historische Entwicklung	162
2.9.2	Inhalt der Musterberufsordnung	162
2.10	Internationale Regularien der ICH	164
3	Vorbereitung einer klinischen Prüfung <i>C. Herrlinger</i>	176
3.1	Prüfungsdokumente	176
3.1.1	Standard Operating Procedures (SOPs)	176
3.1.1.1	Definition SOP	176
3.1.1.2	Bedeutung von SOPs im Rahmen der klinischen Prüfung	176
3.1.1.3	Allgemeiner Aufbau einer SOP	177
3.1.1.4	Erstellung einer SOP	179
3.1.1.5	Inhalte einer SOP	181
3.1.2	Prüferinformation	185
3.1.2.1	Definition Prüferinformation	185
3.1.2.2	Zweck der Prüferinformation	185
3.1.2.3	Anforderungen an die Prüferinformation	185
3.1.2.4	Inhalt der Prüferinformation	186
3.1.3	Prüfplan	188
3.1.3.1	Definition Prüfplan	188

3.1.3.2	Zweck eines Prüfplans	188
3.1.3.3	Aufbau eines Prüfplans	188
3.1.3.4	Inhaltliche Aspekte eines Prüfplans	191
3.1.3.5	Erstellung des Prüfplans, Feasibility der Prüfung	198
3.1.3.6	Probleme des Prüfplans	198
3.1.3.7	Freigabe und Unterzeichnung des Prüfplans	200
3.1.3.8	Verteilung des Prüfplans	201
3.1.3.9	Amendment zum Prüfplan	201
3.1.4	Patienteninformation, Informed-Consent-Formular	204
3.1.4.1	Schriftliche Patienteninformation	204
3.1.4.2	Ablauf des Informed Consent	206
3.1.5	Prüfbogen (Case Record Form, Case Report Form, CRF)	207
3.1.5.1	Definition Prüfbogen	207
3.1.5.2	Inhalt des CRF	207
3.1.5.3	Anforderungen an das CRF	208
3.1.5.4	Äußere Form des CRF	208
3.1.5.5	Erstellung und Freigabe des CRF	209
3.1.6	Prüfungsordner	209
3.1.6.1	Prüfordner des Sponsors (Trial Master File, TMF)	209
3.1.6.2	Prüfungsordner des Prüfers (Investigator File)	214
3.2	Prüfmedikation	217
3.2.1	Definition	217
3.2.2	SOPs für die Prüfmedikation	218
3.2.3	Herstellung und Abgabe der Prüfmedikation	218
3.2.3.1	Regularien	218
3.2.3.2	Zeitliche Planung	218
3.2.4	Etikettierung	219
3.2.4.1	Allgemeine Anforderungen an die Etikettierung	219
3.2.4.2	Inhaltliche Anforderungen an die Etikettierung	220
3.2.4.3	Nachträgliche Verlängerung der Verwendbarkeit	221
3.2.4.4	Empfehlungen für die Praxis	221
3.2.5	Verpackung	222
3.2.6	Drug Accountability	222
3.2.7	Handhabung der Prüfmedikation	222
3.2.7.1	Anforderungen von Seiten des Prüfers	222
3.2.7.2	Anforderungen von Seiten des Monitors	223
3.2.7.3	Anforderungen von Seiten des Patienten	223
3.3	Randomisierung und Entblindung	224
3.3.1	Definition Randomisierung	224

3.3.2	Randomisierungsverfahren	225
3.3.2.1	Randomisierungsliste	225
3.3.2.2	Interactive Voice Response System (IVRS)	225
3.3.2.3	Interactive Web Response System (IWRS)	225
3.3.3	Verfahren zur Entblindung	225
3.3.3.1	Notfallcode, Notfallkuverts	225
3.3.3.2	Entblindung mittels IVRS und IWRS	227
3.3.4	Vorgehen bei notwendiger Entblindung	227
3.4	Etablierung von qualitätssichernden Verfahren	228
3.4.1	Risikobasiertes Qualitätsmanagement	228
3.4.2	Risikobasierter Monitoringplan	229
3.5	Personen und Institutionen, die die Prüfung durchführen und kontrollieren	229
3.5.1	Bestimmung des Monitors	229
3.5.2	Bestimmung einer CRO	229
3.5.3	Selektion der Prüfer	229
3.6	Regulatorische Voraussetzungen vor Beginn einer klinischen Prüfung	230
3.6.1	Probandenversicherung	230
3.6.2	EudraCT-Datenbank	231
3.6.3	Genehmigung der klinischen Prüfung	232
3.6.3.1	Zuständigkeit der Bundesoberbehörden gemäß AMG	232
3.6.3.2	Antragstellung gemäß Verordnung (EU) Nr. 536/2014	232
3.6.3.3	Genehmigungsverfahren gemäß Verordnung (EU) Nr. 536/2014	233
3.6.4	Beteiligung der Ethik-Kommission	234
3.6.4.1	Beteiligung der Ethik-Kommission gemäß Verordnung (EU) Nr. 536/2014	234
3.6.4.2	Bewertung durch die Ethik-Kommission gemäß 4. AMG-Änderungsgesetz	234
3.6.5	Anzeigepflichten	235
3.6.5.1	Anzeigepflichten vor Beginn der klinischen Prüfung	235
3.6.5.2	Anzeigepflichten nach Beendigung einer klinischen Prüfung	236
4	Qualifikation der an einer klinischen Prüfung beteiligten Personen <i>D. Greiling, C. Ortlund</i>	239
4.1	Qualifikation der Prüffärzte	239
4.2	Qualifikation der Study Nurse	240
4.3	Qualifikation des Klinischen Monitors/CRA	241
4.4	Qualifikation des Projektmanagers	241
4.5	Qualifikation von weiterem Sponsor-/CRO-Personal	242

5	Management klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln <i>D. Greiling, C. Ortland</i>	244
5.1	Generelle Aspekte	244
5.2	Projektmanagement	244
5.3	Risikomanagement	253
5.3.1	Risikoidentifikation	253
5.3.2	Risikobewertung und Risikomatrix	254
5.3.3	Risikoüberprüfung und Berichterstattung	255
5.4	Sponsor Oversight	255
5.5	Kommunikation	257
5.6	Abschluss einer Klinischen Prüfung	258
5.6.1	Datenbankschluss und Auswertung	258
5.6.2	Schließung der Prüfzentren	258
5.6.3	Abmeldung	258
5.6.4	Archivierung	259
6	Besonderheiten von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln in der Onkologie <i>K. Dommisch</i>	261
6.1	Einführung und Überblick	261
6.1.1	Klinische Prüfungen als Zertifizierungsbedingung für onkologische Zentren und Organkrebszentren	262
6.1.2	Qualifiziertes Prüfungsteam	262
6.2	Klinische Prüfungen	263
6.2.1	Besonderheiten bei onkologischen Prüfungen	263
6.2.2	Patientennutzen und Stakeholder Involvement	264
6.2.3	Solide Tumore und Strahlenschutzverordnung	265
6.3	Nichtinterventionelle Studien (NIS) in der Onkologie	266
6.4	Therapieoptimierungsstudien (TOP)	267
6.5	Situation der klinischen Forschung in der Onkologie aus akademischer Sicht (national/international)	267
6.6	Versorgungsforschung in der Onkologie	269
6.7	Gesundheitspolitische Festlegungen zur Förderung klinischer Prüfungen und klinischer Studien in der Onkologie, Registerdaten	269
7	Klinische Prüfungen nach der Zulassung von Arzneimitteln <i>K. Dommisch</i>	272
7.1	Post-Authorisation Safety Studies (PASS)	274
7.2	Post-Authorisation Efficacy Studies (PAES)	275
7.3	Übersicht zu Studienarten und Datenquellen nach der Zulassung	281
8	Arzneimittelsicherheit in klinischen Prüfungen <i>C. Herrlinger, S. Kienzle-Horn</i>	284
8.1	Definitionen	284
8.1.1	Unerwünschtes Ereignis – Adverse Event (AE)	284

8.1.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) – Adverse Drug Reaction (ADR)	285
8.1.3	Vom „unerwünschten Ereignis“ zur „unerwünschten Arzneimittelwirkung“ – Der Begriff der Kausalität	285
8.1.3.1	WHO-Causality Assessment of Suspected Adverse Reactions	286
8.1.4	Schwerwiegend: Serious und Severe	287
8.1.4.1	Seriousness	287
8.1.4.2	Severity	288
8.1.5	Expectedness	288
8.1.6	Vom SAE zum SUSAR	289
8.2	Entblindung	290
8.2.1	Notfallentblindung	290
8.2.2	Entblindung zu Meldezwecken	290
8.3	Dokumentations- und Meldeverpflichtungen in Deutschland	291
8.3.1	Verpflichtungen des Prüfers bzw. der Prüfstelle	291
8.3.1.1	Unerwünschte Ereignisse: Dokumentation	291
8.3.1.2	Unerwünschte Ereignisse mit Relevanz für die Bewertung der klinischen Prüfung	291
8.3.1.3	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	292
8.3.2	Verpflichtungen des Sponsors	293
8.3.2.1	Unerwünschte Ereignisse: Dokumentation	293
8.3.2.2	SUSAR : Meldung	294
8.3.2.3	Sonstige für die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer relevante Meldeverpflichtungen	295
8.3.2.4	Periodischer Bericht über die Sicherheit	296
8.4	Mängel bei der Dokumentation von AEs und SAEs	296
8.5	Zusammenfassung	297
9	Monitoring klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln <i>C. Ortland, D. Greiling</i>	301
9.1	Risikobasiertes Monitoring	302
9.2	Überblick über die Aufgaben des Monitors (CRA)	303
9.2.1	Betreuung und Unterstützung des Prüfstellenteams	303
9.2.2	Regelmäßige Qualitätskontrolle	304
9.2.3	Schutz der Studienteilnehmer	304
9.2.4	Berichterstattung an den Sponsor	305
9.2.5	Rollen des Monitors	305
9.3	Besuchstypen	305
9.3.1	Pre-Study Visit (PSV) oder Site Qualification Visit (SQV)	306
9.3.2	(Site) Initiation Visit (SIV)	309

9.3.3	(Interim) Monitoring Visit (IMV)	311
9.3.4	Close-out Visit (COV)	314
9.4	On-site oder Remote?	315
9.5	Die Rollen des CRA	317
10	Management von Problemen in klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln <i>D. Greiling, C. Ortland</i>	319
10.1	Patientenrekrutierung	319
10.1.1	Probleme bei der Patientenrekrutierung	319
10.1.2	Präventive und korrigierende Maßnahmen bei der Patientenrekrutierung	320
10.2	Prüfzentren	321
10.2.1	Probleme in den Prüfzentren	321
10.2.1.1	Kliniken	321
10.2.1.2	Niedergelassene Praxen	321
10.2.1.3	Professionelle Zentren	321
10.2.2	Korrekturmaßnahmen bei Problemen in den Prüfzentren	322
10.3	Non-Compliance bei Prüfungsteilnehmern	323
10.3.1	Fehlende Patienten-Compliance	323
10.3.2	Korrekturmaßnahmen bei fehlender Patienten- Compliance	323
10.4	Non-Compliance in den Prüfzentren	323
10.4.1	Abweichungen vom Prüfplan und/oder GCP	323
10.4.1.1	Probleme bezüglich Abweichungen vom Prüfplan und/oder GCP	323
10.4.1.2	Präventive und Korrekturmaßnahmen bei Abweichungen vom Prüfplan und/oder GCP	324
10.4.2	Fehlverhalten (Misconduct) und Schwerwiegendes Fehlverhalten (Serious Misconduct)	325
10.4.3	Schwerwiegende Verstöße (Serious Breach) oder Betrug bei Prüfzentren oder Sponsor	325
10.5	Vorzeitige Zentrumsschließung	326
11	Gewährleistung der Qualität in klinischen Prüfungen <i>C. Herrlinger</i>	328
11.1	Definitionen	328
11.1.1	Qualitätssicherung und risikobasiertes Qualitäts- management	328
11.1.2	Quality Control	330
11.1.3	Quality Assurance	330
11.2	Durchführung der Qualitätssicherung	331
11.2.1	Quality Control	331
11.2.1.1	Quality Control durch den Prüfer	331
11.2.1.2	Quality Control durch den Monitor	332

11.2.2	Quality Assurance	339
11.2.2.1	Audit	339
11.2.2.2	Inspektion	342
11.3	Weitere Qualitätssicherungsmaßnahmen	346
12	Risikobasiertes Qualitätsmanagement in klinischen Prüfungen – praktische Anwendung <i>B. Scholz</i>	349
12.1	Vorbemerkung	349
12.2	Die Individualität einer Studie	350
12.2.1	Gute klinische Praxis von Arzneimitteln: Addendum ICH GCP E6(R2) Abschn. 5 – was ist neu?	351
12.2.2	Gute klinische Praxis von Medizinprodukten: MDR und ISO 14155 – was ist neu?	352
12.2.2.1	Anwendung der GCP-Grundsätze in einer Vielzahl von Studien	353
12.2.2.2	Durchführung klinischer Audits, um die Qualität zu gewährleisten	354
12.2.2.3	Risikobewertung durch klinische Prüfungen und risikobasierte Überwachung	354
12.2.3	Welche Risiken werden erwartet?	355
12.2.3.1	Monitoring	356
12.2.3.2	Patientensicherheit	357
12.2.3.3	Datenmanagement	357
12.2.3.4	Trainingssystem	358
12.2.3.5	Audit-Management	358
12.2.3.6	Wie macht man diese Risiken messbar und transparent?	358
12.2.3.7	Wie können diese Risiken verhindert werden?	360
12.2.3.8	Fehlerkorrektur und Schutz vor weiteren Fehlern	360
12.2.4	Rollenverteilung in einer Studie	360
12.2.4.1	Sponsor-Verantwortung im Bereich risikobasierte Auditplanung	361
12.2.4.2	Risikominimierung durch Qualitätskennzahlen	361
12.2.4.3	Die Rolle der Quality Assurance (QA)	361
12.2.4.4	Rolle des Projektmanagers	362
12.3	Praktische Umsetzung	363
12.3.1	Erster Schritt – Quality by Design	363
12.3.2	Risk Management Tool – praktische Umsetzung	364
12.3.3	Überwachungsplan (Integrated Quality Risk Management Plan, IQRMP)	365
12.4	Risk Management – Schritt für Schritt	366
12.5	Zusammenfassung für die tägliche Praxis	367

12.6	Inspektionen und Behördenerwartungen	368
12.6.1	Gründe für die Änderungen in Addendum ICH GCP E6 (R2)	368
12.7	Typische Stolperfallen und potenzielle Risiken in Studien (MDR/AMG)	370
12.7.1	Einwilligung und Patientenaufklärung (Addendum ICH GCP E6 (R2) Abschn. 4.8)	370
12.7.2	QS-System des Sponsors (Addendum ICH GCP E6 (R2) Abschn. 5.0/5.18)	370
12.7.3	Einwilligung und Patientenaufklärung (Addendum ICH GCP E6 (R2) Abschn. 4.8 Sponsor)	371
12.7.4	Ein- und Ausschlusskriterien (Addendum ICH GCP E6 Add 2 Abschn. 4.8)	372
12.7.5	Prüfpräparate und Safety Reporting (Addendum ICH GCP E6 (R2) Abschn. 4.6/4.11, ISO 14155)	372
12.7.6	Abweichungen vom Prüfplan (Addendum ICH GCP E6 (R2) Abschn. 4.5, 4.2.4)	372
12.7.7	Qualitätssicherungssystem des Sponsors und Monitoring (Addendum ICH GCP E6 (R2) Abschn. 5.0, 5.1, 5.18)	373
12.7.8	Safety Reporting (Addendum ICH GCP E6 (R2) Abschn. 4.11)	374
12.7.9	Qualitätsmanagement, eCRF-Management, Management von Studienunterlagen (Addendum ICH GCP E6 (R2) Abschn. 4.9, ICH-GCP 5.1.3, 5.5.3)	375
12.7.10	Anwendung des Prüfprodukts, Verantwortlichkeiten (Addendum ICH GCP E6 (T2) Abschn. 5.7/4.6)	376
12.7.11	Enrolment (Addendum ICH GCP E6 (R2) Abschn. 8.3.22)	377
12.7.12	Mitteilungspflicht des Sponsors (Addendum ICH GCP E6 (R2) Abschn. 5.0)	377
13	Planung, Datenmanagement und Auswertung von klinischen Prüfungen <i>A. Völz</i>	379
13.1	Wozu klinische Prüfungen?	380
13.2	Grundprinzipien der Studienplanung	382
13.2.1	Definition des Studienziels und der Zielparame- ter	382
13.2.2	Aussagefähigkeit von Studiendaten – Aspekte der Daten- qualität	385
13.2.3	Grundlegende Studiendesigns	387
13.2.4	Prüfung auf Überlegenheit, Nichtunterlegenheit oder Äquivalenz	388
13.2.5	Verblinden – wie und wozu?	391
13.2.6	Randomisierung	393
13.2.7	Analyse-Populationen	395
13.2.8	Besonderheiten bei Multizenterstudien	397
13.2.9	Adaptive Studiendesigns	398

13.3	Grundlagen der Biostatistik	400
13.3.1	Was leistet Statistik bei klinischen Prüfungen?	400
13.3.2	Grundbegriffe deskriptiver Statistik	401
13.3.3	Grundlagen der Hypothesenprüfung	402
13.3.4	Sicherheit statistischer Aussagen	403
13.3.5	Konfidenzintervalle und teststatistische Verfahren	405
13.3.6	Probleme der Mehrfach-Testung (Multiples Testen)	407
13.3.7	Umgang mit fehlenden Werten, Estimands	408
13.3.8	Grundlagen der statistischen Fallzahlplanung	412
13.3.9	Aspekte der statistischen Programmierung	414
13.4	Klinisches Datenmanagement – Aufgaben und Grundlagen	415
13.4.1	Klinisches Datenmanagement als Schnittstelle zwischen Studiendurchführung und -auswertung	415
13.4.2	Aufsetzen eines Projekts	415
13.4.3	CRF-Tracking und Datenerfassung bei elektronischer und papierbasierter Dokumentation	417
13.4.3.1	Elektronische Dokumentation	417
13.4.3.2	Papierbasierte Dokumentation	419
13.4.4	Elektronische CRF aus der Perspektive des Monitorings	420
13.4.5	Datensäuberung	422
13.4.6	Medizinische Codierung	423
13.4.7	Maßnahmen zur Qualitätssicherung	424
13.4.8	Identifizierung von Prüfplanverletzungen, Auswertungsbesprechung	425
13.4.9	Schließen der Datenbank, Datentransfer zur Biometrie	426
13.5	Datenschutz bei klinischen Prüfungen	427
14	Verzerrungen von Studienergebnissen Strategische Ansätze zur Vermeidung von Verzerrungen <i>K. Dommisch</i>	433
14.1	Klinische Studien: Interventionsstudien	433
14.1.1	Estimands-Konzept bei der Initiierung und Durchführung von klinischen Prüfungen	435
14.2	Beobachtungsstudien – experimentelle Studien	437
14.3	Empfehlungen	440
15	Klinische Prüfungen mit Medizinprodukten – Regularien und Durchführung <i>N. Clemens</i>	444
15.1	Begriffsbestimmungen (Art. 2 MDR)	445
15.2	Europäische Medizinprodukteverordnung 2017/745	447
15.2.1	Geltungsbereich	447
15.2.2	Wesentliche Änderungen	449
15.2.3	Normen	450

15.2.4	Benannte Stellen nach der MDR	450
15.2.5	Klassifizierung von Produkten (Art. 51 MDR)	452
15.2.6	Konformitätsbewertungsverfahren (Art. 52 MDR)	452
15.2.7	Benannte Stellen und die Auswirkungen des Brexits	453
15.2.8	Prüfverfahren	453
15.2.9	Klinische Bewertung (Art. 61 MDR)	454
15.2.10	Klinischer Entwicklungsplan (Annex XIV, Teil A MDR)	455
15.2.11	EUDAMED-Module	456
15.2.11.1	EUDAMED-Modul CIPS (MDR Art. 73)	456
15.2.11.2	EUDAMED Roadmap	456
15.3	Praktische Aspekte und Regularien bei der klinischen Prüfung mit Medizinprodukten	457
15.3.1	Medizinprodukte-Durchführungsgesetz (MPDG)	457
15.3.2	MDCG 2020-6	461
15.3.2.1	Appendix I der MDCG 2020-6 übernimmt folgende Punkte aus MEDDEV 2.7/1 rev. 4	461
15.3.3	MDCG 2021-6 Rev. 1 (2023)	462
15.3.4	Leitlinien der Kommission zu Inhalt und Struktur der Zusammenfassung des Berichts über die klinische Prüfung (2023/C 163/06)	462
15.3.5	MDCG 2024-3	463
15.3.6	ISO 14155:2020 Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute klinische Praxis	465
15.3.6.1	Einbeziehung von Leitlinien für Audits der klinischen Prüfung (ISO 14155:2020 Anhang J)	468
15.3.6.2	ISO 14155:2020 – Sektion 9.2.4	469
15.4	Phasen der klinischen Prüfung bei Medizinprodukten	473
15.5	Antragstellung bei EK und BOB zur Erlangung einer zustimmenden Bewertung	474
15.6	Sonstige klinische Prüfung (MPDG)	480
	Die Autoren	483
	Autorenverzeichnis	486
	Sachverzeichnis	487

1 Die klinische Prüfung

Charlotte Herrlinger

Vorbemerkung zur aktuellen Rechtslage

Durch die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG sind die Regeln für die Genehmigung, Durchführung und Überwachung von klinischen Prüfungen europaweit verbindlich vorgegeben worden. Diese Verordnung ist aufgrund technischer Probleme mit dem EU-Portal [1] erst seit 31.01.2022 in vollem Umfang gültig. Es gelten allerdings immer noch Übergangsregelungen:

- Klinische Prüfungen, die nach bisherigem Recht begonnen wurden, können noch bis zum 31. Januar 2025 nach der Richtlinie 2001/20/EG fortgeführt werden.

Mit dem 4. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (4. AMGÄndG) wurden die Inhalte der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 in das deutsche Arzneimittelgesetz übernommen. Für alle Beteiligten an klinischen Prüfungen sind somit alle Änderungen, die sich durch die EU-Verordnung ergeben haben, rechtlich verbindlich einzuhalten.

1.1 Definition „Klinische Prüfung“

Die Definition der „Klinischen Prüfung“ wurde mit der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 geändert.

Wurden früher die Begriffe „Klinische Prüfung“ und „Klinische Studie“ synonym verwendet, muss jetzt auf begriffliche Unterschiede geachtet werden, da in der EU-Verordnung der Begriff „Klinische Studie“ als Oberbegriff und der Begriff „Klinische Prüfung“ als Unterbegriff (neben anderen wissenschaftlichen Untersuchungen) verwendet wird.

Zu den „Klinischen Studien“ zählen nun:

1. Klinische Prüfungen
2. Minimalinterventionelle klinische Prüfungen
(Dieser Begriff wurde in der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 neu eingeführt.)
3. Nichtinterventionelle Studien

Im Einzelnen werden in der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 die Begriffe wie folgt definiert:

- **Klinische Studie** [bezeichnet] jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist,
 - die klinischen, pharmakologischen oder sonstigen pharmakodynamischen Wirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel zu erforschen oder zu bestätigen,
 - jegliche Nebenwirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel festzustellen oder
 - die Absorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung eines oder mehrerer Arzneimittel zu untersuchen,

mit dem Ziel, die Sicherheit und/oder Wirksamkeit dieser Arzneimittel festzustellen. (Art. 2 Abs. 2 Nr. 1 Verordnung (EU) Nr. 536/2014)

- **Klinische Prüfung** [bezeichnet] eine klinische Studie, die mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt:
 - Der Prüfungsteilnehmer wird vorab einer bestimmten Behandlungsstrategie zugewiesen, die nicht der normalen klinischen Praxis des betroffenen Mitgliedstaats entspricht
 - Die Entscheidung, die Prüfpräparate zu verschreiben, wird zusammen mit der Entscheidung getroffen, den Prüfungsteilnehmer in die klinische Studie aufzunehmen
 - An den Prüfungsteilnehmern werden diagnostische oder Überwachungsverfahren angewendet, die über die normale klinische Praxis hinausgehen. (Art. 2 Abs. 2 Nr. 2 Verordnung (EU) Nr. 536/2014)
- **Minimalinterventionelle klinische Prüfung** [bezeichnet] eine klinische Prüfung, die alle folgenden Bedingungen erfüllt:
 - Die Prüfpräparate – außer Placebos – sind zugelassen
 - Dem Prüfplan der klinischen Prüfung zufolge
 - o werden die Prüfpräparate gemäß den Bedingungen der Zulassung verwendet oder
 - o stellt die Verwendung der Prüfpräparate in einem der betroffenen Mitgliedstaaten eine evidenzbasierte Verwendung dar, die durch veröffentlichte wissenschaftliche Erkenntnisse über Sicherheit und Wirksamkeit dieser Prüfpräparate untermauert ist und
 - o die zusätzlichen diagnostischen oder Überwachungsverfahren stellen im Vergleich zur normalen klinischen Praxis in dem betroffenen Mitgliedstaat nur ein minimales zusätzliches Risiko bzw. eine minimale zusätzliche Belastung für die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer dar. (Art. 2 Abs. 2 Nr. 3 Verordnung (EU) Nr. 536/2014)
- **Nichtinterventionelle Studie** [bezeichnet] eine klinische Studie, die keine klinische Prüfung ist; (Art. 2 Abs. 2 Nr. 4 Verordnung (EU) Nr. 536/2014)

2 Wichtige Bestimmungen und Regularien

Charlotte Herrlinger, Bruno Dietrich

2.1 Einführung

Biomedizinische Forschung am Menschen unterliegt strengen Regularien. Anfänglich wurden Empfehlungen von Organisationen und Arbeitsgemeinschaften ausgesprochen, die z. T. internationale Anerkennung gefunden haben und inzwischen als Standard für pharmazeutische Unternehmen angesehen werden dürfen (Deklaration von Helsinki 1964, GCP 1996, ICH-GCP 1997). Darüber hinaus haben viele Staaten seit längerem auch gesetzliche Anforderungen an klinische Prüfungen (KP) definiert (Deutschland: Arzneimittelgesetz, AMG).

Um die Vielzahl von Regularien richtig einordnen zu können, ist es erforderlich, die begrifflichen Unterschiede zu kennen:

- Leitlinie (Guideline, Note for Guidance)
- Richtlinie, Direktive (Directive)
- Gesetz
- EU-Verordnung (Regulation)

2.1.1 Leitlinie (Guideline, Note for Guidance)

Eine Leitlinie ist rechtlich nicht bindend und stellt eigentlich nur eine Empfehlung dar. Dennoch gilt sie aber als Standard, der einzuhalten ist. Abweichungen davon müssen dokumentiert und begründet sein, sofern sie Anforderungen betreffen, die spezifischer sind als im lokalen Gesetz festgeschrieben.

2.1.2 Richtlinie, Direktive (Directive)

Eine Direktive ist adressiert an die Regierungen der Mitgliedstaaten der EU und muss innerhalb eines vorgegebenen Zeitraums bindend in nationales Recht übernommen werden. Eine Richtlinie kann inhaltlich bis zu einem gewissen Grad modifiziert und an die bestehende Gesetzgebung des jeweiligen Landes angepasst werden.

2.2 Deklaration von Helsinki

2.2.1 Definition

Die Deklaration von Helsinki stellt eine weltweit akzeptierte Leitlinie dar, in der ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen beschrieben sind.

2.2.2 Historische Entwicklung

Der Weltärztebund (World Medical Association, WMA) verabschiedete im Jahr 1964 die nach dem damaligen Tagungsort der 18. Generalversammlung benannte „Deklaration von Helsinki“. Diese Deklaration wurde auf der WMA-Generalversammlung in Edinburgh (2000) grundlegend überarbeitet. Auf den Tagungen der Generalversammlung in Washington (2002) und Tokio (2004) wurden ergänzende Klarstellungen (Notes of Clarification) vorgenommen, die sich mit den Paragraphen 29 (Einsatz von Placebo) und 30 (Weiterbehandlung aller Patienten nach Beendigung der klinischen Prüfung mit der besten Methode, d. h. mit den am wirksamsten erwiesenen prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Verfahren) befassen. Die 59. Generalversammlung der WMA im Oktober 2008 in Seoul verabschiedete eine weitere Überarbeitung, wobei die Klarstellungen von 2002 und 2004 offiziell in die Deklaration von Helsinki aufgenommen wurden.

Wichtige Änderungen der Version von 2008 waren:

- Der Einsatz von Placebos oder der Verzicht auf eine Behandlung in klinischen Prüfungen ist nur dann zulässig, wenn
 - extreme Sorgfalt geübt wird,
 - zwingende (Compelling) und wissenschaftlich schlüssige (Scientifically Sound) methodologische Gründe den Einsatz von Placebos notwendig machen, um die Wirksamkeit oder Sicherheit einer Intervention zu bestimmen,
 - die Patienten in der Placebo-/Kontrollgruppe nicht dem Risiko einer schweren oder irreversiblen Schädigung ausgesetzt sind.
- Patienten müssen nach Abschluss einer klinischen Prüfung über die Ergebnisse informiert werden.
- Patienten sollen von den sich aus der klinischen Prüfung ergebenden Vorteilen profitieren.
- Jede klinische Studie muss in einer öffentlich zugänglichen Datenbank registriert sein, bevor der erste Studienteilnehmer rekrutiert ist.

Der Weltärztebund hat bei seiner 64. Jahrestagung in Fortaleza, Brasilien, im Oktober 2013 eine weitere Neufassung der Deklaration von Helsinki verabschiedet. Wichtige Änderungen dieser Version sind:

- Neue Ordnung nach Themen mit Zwischenüberschriften

3 Vorbereitung einer klinischen Prüfung

Charlotte Herrlinger

3.1 Prüfungsdokumente

3.1.1 Standard Operating Procedures (SOPs)

3.1.1.1 Definition SOP

Standard Operating Procedure (SOP), zu Deutsch Standardarbeitsanweisung oder Standardvorgehensweise, ist eine Arbeitsanweisung, die das Vorgehen innerhalb eines Arbeitsprozesses beschreibt. Häufig wiederkehrende Arbeitsabläufe werden schriftlich beschrieben, um dem Ausführenden genaue Erläuterungen bezüglich der Durchführung des jeweiligen Arbeitsschritts zu geben.

3.1.1.2 Bedeutung von SOPs im Rahmen der klinischen Prüfung

SOPs haben im Umfeld der ICH-GCP-Guideline eine wichtige Funktion bei der Umsetzung dieser zentralen Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis. Streng genommen stellt die GCP-Guideline selbst eine Anweisung zur exakten Durchführung der einzelnen Aktivitäten bei klinischen Prüfungen dar. SOPs dienen aber auch dazu, andere Leitlinien in hausinterne Prozesse einzubeziehen, sodass bei der täglichen Arbeit nicht ständig eine große Anzahl von unterschiedlichen Guidelines konsultiert werden muss.

Ziel von SOPs ist es in erster Linie, die in diesen Dokumenten beschriebenen Arbeitsabläufe für alle Mitarbeiter gleichermaßen nachvollziehbar zu machen. Dies hat folgende Vorteile:

- Die meisten Arbeitsabläufe in der klinischen Forschung sind im Laufe der Zeit so komplex geworden, dass nur noch eine detaillierte und gut durchdachte schriftliche Anweisung in der Lage ist, den Ablauf adäquat wiederzugeben.
- SOPs, deren Arbeitsabläufe sich als erfolgreich erwiesen haben, können weitergegeben, nicht praktikable Arbeitsanweisungen adaptiert bzw. modifiziert werden.
- Für zukünftige Projekte muss das Rad nicht ständig neu erfunden werden.
- Neue Mitarbeiter können in relativ kurzer Zeit mit den für sie relevanten Abläufen vertraut gemacht werden. Im Rahmen der unvermeidlichen natürlichen Mitarbeiterfluktuation kann somit die Kontinuität gewahrt bleiben.

- Aktivitäten, die in gleicher Weise an mehreren Orten ablaufen (z. B. in einem multinationalen Konzern mit vielen Tochtergesellschaften oder im Rahmen multinationalaler Prüfungen) können standardisiert werden.

Ein gut organisiertes SOP-System ist nicht nur für global operierende Pharmakonzerne, sondern gerade auch für kleine Biotechnologie-Unternehmen essenziell, um eine qualitativ hochwertige und kosteneffektive Arzneimittelentwicklung sicherzustellen und keine personellen Ressourcen durch Wiederholungsarbeiten zu vergeuden. Der Zeitbedarf, der zu Beginn in die Erstellung von SOPs investiert werden muss, wird später bei der standardisierten effizienten Durchführung der einzelnen Arbeitsschritte bei Weitem wieder wettgemacht. Dennoch ist es wichtig, für die Generierung neuer und die Pflege vorhandener SOPs entsprechende personelle Kapazitäten einzuplanen.

Im Rahmen klinischer Prüfungen sind SOPs hauptsächlich in Firmen der pharmazeutischen Industrie und bei Auftragsforschungsinstituten (CROs) etabliert. Hierzu sind seit Einführung der Guten Klinischen Praxis erhebliche Ressourcen eingesetzt worden, da die Generierung von SOPs zunächst viel Zeit in Anspruch nimmt und damit kostenintensiv ist.

Neben der pharmazeutischen Industrie und den CROs spielen die Prüfer eine wesentliche Rolle in der klinischen Entwicklung von Arzneimitteln und Medizinprodukten. Grundsätzlich wäre es daher sinnvoll, wenn auch Prüfer und Prüfeinrichtungen über SOPs verfügen würden. Hierdurch könnte sichergestellt werden, dass

- ein komplexer Arbeitsablauf jederzeit nachgelesen werden kann
- die Durchführung der einzelnen Aktivitäten nach immer demselben Standard abläuft und kein Interpretationsspielraum mehr bleibt, wodurch die Fehlerquote reduziert wird
- eine korrekte Weitergabe der Information auch bei häufigem Personalwechsel in der jeweiligen Prüfeinrichtung gesichert ist

Die Praxis zeigt jedoch, dass sich SOPs als qualitätssichernde Dokumente in den Prüfzentren i. d. R. noch nicht etabliert haben. Eine Ausnahme sind große Prüfinstitutionen, an denen gleichzeitig mehrere Prüfungen mit unterschiedlichen Anforderungen durchgeführt werden.

Falls also beim Prüfer keine SOPs vorhanden sind, ist darauf zu achten, dass das Prüfprotokoll alle wichtigen Abläufe so detailliert wie möglich festlegt.

3.1.1.3 Allgemeiner Aufbau einer SOP

Jede SOP sollte beschreiben, mit welchem Thema sie sich befasst, welcher Personenkreis angesprochen werden soll, unter welchen Umständen sie in Kraft tritt bzw. wann sie angewandt werden soll, wie die beschriebenen Tätigkeiten durchzuführen sind und warum.

Eine SOP sollte demnach die folgenden Abschnitte enthalten:

1. Kopfzeile

Diese sollte umfassen:

- Titel der SOP
- Abteilung, aus der die SOP stammt
- Eindeutige Kennzeichnung, d. h. Nummer der SOP bzw. Identifizierungscode
- Ggf. Nummer der ursprünglichen SOP, die durch eine neue Version ersetzt wird
- Gültigkeitsdatum, d. h. Datum des Inkrafttretens bzw. Gültigkeit bis zu einem bestimmten Datum
- An der Erstellung der SOP beteiligte Personen:
 - Name des Autors
 - Name der Person, die den Review durchführt
 - Name der Person, die die SOP genehmigt (z. B. Quality Manager oder Abteilungsleiter)

2. Allgemeiner Teil einer SOP

- Zweck der SOP
- Anwendungsbereich, d. h. Personen oder Abteilungen, für die die SOP Gültigkeit hat
- Verantwortlichkeiten
- Literatur
- Appendizes

3. Spezieller Teil einer SOP

- Definition der verwendeten Begriffe
- Beschreibung des Arbeitsablaufs

Folgende Punkte sind zu berücksichtigen:

- SOPs sollten kompakt abgefasst, also nicht zu lang sein, damit die Arbeitsanweisung noch überschaubar bleibt.
- Der Text sollte gut verständlich sein, komplizierte Sätze sollten vermieden werden.
- Durch eindeutige Formulierungen soll Missverständnissen vorgebeugt und der Interpretationsspielraum nach Möglichkeit reduziert werden.
- Die Sprache, in der die SOP geschrieben ist, sollte für alle betroffenen Mitarbeiter die gebräuchliche Sprache sein (also i. d. R. Deutsch für klinische Prüfungen im deutschsprachigen Raum). Im Rahmen internationaler Prüfungen müssen die SOPs zwangsläufig in Englisch erstellt werden (dies ist aber zunehmend auch für nationale Prüfungen in Deutschland der Fall, da sich Englisch als Sprache in der klinischen Forschung etabliert hat).

4 Qualifikation der an einer klinischen Prüfung beteiligten Personen

Doris Greiling, Christoph Ortland

4.1 Qualifikation der Prüfärzte

Basierend auf der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 und somit dem Arzneimittelgesetz (AMG) bzw. der Medical Device Regulation (MDR), dem Medizinprodukte-recht-Durchführungsgesetz (MPDG) und der DIN EN ISO 14155 muss ein Prüf- arzt ausreichend qualifiziert sein, um seine Rolle als solcher ausfüllen zu können. Spezielle Anforderungen in Prüfungen mit Arzneimitteln werden durch GCP, das AMG, die Bundesärztekammer (BÄK) und den Arbeitskreis Medizinischer Ethik- Kommissionen (AKEK) in der Bundesrepublik Deutschland e. V. vorgegeben. So- wohl die Qualifikation durch Aus- und Weiterbildung als auch das spezifische Training müssen durch entsprechende Dokumentation nachgewiesen werden.

Die Dokumentation der Eignung ärztlichen Studienpersonals wird zum einen durch den Sponsor oder die CRO, zum anderen durch die für den Studienantrag zuständige Ethik-Kommission beurteilt. Für Letztere ist es wichtig zu wissen, in welcher Funktion sich die Ärztin oder der Arzt an der Studie beteiligen. Haupt- prüfer und Prüfer (Principal Investigator und Investigator) werden individuell durch die Ethik-Kommission auf ihre Eignung überprüft. Für die Eignung ärzt- lichen (und nicht ärztlichen) Personals ist allein der Prüfer resp. Hauptprüfer zuständig. Die Dokumentation muss somit immer im Prüfartzordner (Investiga- tor Site File, ISF) aufbewahrt werden.

Es ist die in der GCP-Leitlinie niedergelegte Aufgabe und Pflicht des Sponsors, die Eignung der Prüfärzte sowie der Institutionen zu überprüfen. Dies erfolgt i. d. R. anhand derselben Dokumentation, die auch die Ethik-Kommissionen im Rahmen der Eignungsprüfung bewerten, und wird später durch den Qualifika- tionsbesuch bestätigt. Es ist wichtig zu wissen, dass die Anforderungen der Sponsoren oder CROs durchaus über die Vorgaben der BÄK hinausgehen kön- nen. Die Beurteilung der Qualifikation des Prüfarztes durch die zuständige Ethik-Kommission erfolgt i. d. R. auf der Grundlage folgender, mit dem Antrag auf Genehmigung, eingereicherter Dokumente:

- Aus- und Weiterbildung und berufliche Erfahrung, besonders auch in klini- schen Prüfungen, durch einen aktuellen Lebenslauf
- Bestätigung der Kenntnisse von GCP und nationalen und internationalen gesetzlichen Bestimmungen (AMG, Verordnung (EU) Nr. 536/2014)

Ausreichende Kenntnisse in GCP setzen eine Teilnahme an akkreditierten GCP-Prüferkursen voraus, deren Curricula von der BÄK vorgegeben werden und die mit einer Lernerfolgskontrolle erfolgreich abgeschlossen werden müssen. Ärzte, die Hauptprüfer oder Prüfer werden wollen, müssen zusätzlich zu einem GCP-Grundlagenkurs einen GCP-Aufbaukurs absolvieren. Die Kurse haben jeweils eine Länge von 8 Unterrichtseinheiten à 45 min und können daher gut in einem eintägigen Seminar umgesetzt werden. Die BÄK gibt vor, dass die Kursinhalte durch eine „ausgewogene Kombination geeigneter Unterrichtsmethoden“ erfolgen soll. Ein sog. „Blended Learning“, bestehend aus einem eLearning und einer physischen oder virtuell durchgeführten Präsenzveranstaltung, kann in Betracht gezogen werden.

Weiterhin muss darauf geachtet werden, dass im Falle von regulatorischen oder gesetzlichen und ethischen Änderungen die Teilnahme an einem GCP-Update-Kurs, ebenfalls nach einem von der BÄK vorgegebenen Curriculum, gefordert werden kann. Bislang wurde die Möglichkeit eines Curriculums für einen Update-Kurs nur für die Verordnung (EU) 536/2014 umgesetzt.

Wenn man mehr als 3 Jahre an keiner klinischen Prüfung teilgenommen hat, empfiehlt die BÄK in ihrem Curriculum die Teilnahme an einem GCP-Auffrischkurs (Refresher). Es ist für Prüfärzte wichtig, sich bei den Studiensponsoren oder deren CROs zu erkundigen, ob eine regelmäßige Teilnahme an Refreshern (z. B. alle 2 Jahre) erwünscht ist oder ob den Empfehlungen der Bundesärztekammer gefolgt wird.

Das studienspezifische Training beinhaltet z. B. Training auf den Prüfplan, die Prüfartbroschüre oder Fachinformation und operative Aspekte, wie die Laborprozesse. Die Dokumentation erfolgt im studien- und prüfstellenspezifischen Trainingslog oder z. B. beim Prüfplan durch die Unterschrift auf der Unterschriftenseite.

An Study Nurses delegierte (und als solche im sog. Delegation Log dokumentierte) Aufgaben, wie Probenentnahmen, Einträge im CRF, sollten durch die Qualifikation oder entsprechendes Training abgedeckt sein.

4.2 Qualifikation der Study Nurse

Für Study Nurses oder Studienassistenten gibt es keine offiziell anerkannte Ausbildung. Medizinisch tätiges Fachpersonal, wie Medizinische Fachangestellte oder Krankenschwestern, können sich durch angebotene Kurse weiterbilden oder Tätigkeiten im Job lernen. Weiterbildungsangebote sollten sich idealerweise nach dem von der Bundesärztekammer herausgegebenen „Fortbildungcurriculum für Medizinische Fachangestellte und Arzthelfer/innen „Studienassistenten in Prüfstellen“ richten. Persönliche Grundvoraussetzungen einer Study Nurse sind die Fähigkeit, komplexe Abläufe effizient zu bewältigen, Organisationsstalent unter z. T. großem Zeitdruck und kommunikative Fähigkeiten.

Gute GCP-Kenntnisse sind wie bei allen in klinischen Prüfungen tätigen Funktionen absolut notwendig. Da es aber an GCP-Kursen, die auf die Bedürfnisse der Study Nurses zugeschnitten sind, mangelt, werden die meisten an den Grundlagenkursen für Prüfarzte teilnehmen. Auch von Study Nurses sollten aktuelle Lebensläufe vorliegen und im Prüfarztordner abgelegt werden. Ebenso wird bei den Study Nurses studienspezifisches Training auf entsprechenden Trainings-Logs dokumentiert.

4.3 Qualifikation des Klinischen Monitors/CRA

Klinische Monitore (Clinical Research Associates, CRAs) werden häufig innerhalb von CROs oder anderen Institutionen in einem mehrwöchigen oder mehrmonatigen Ausbildungsprogramm ausgebildet, auch wenn der Beruf des Klinischen Monitors kein staatlich anerkannter Ausbildungsberuf ist. Voraussetzung für diesen Beruf ist ein naturwissenschaftliches und/oder medizinisches Verständnis, idealerweise erworben durch eine Ausbildung oder ein Studium in einem entsprechenden Bereich. CRAs sollten neben sehr guten Kenntnissen von GCP und den entsprechenden gesetzlichen und regulatorischen Vorgaben ein gutes Verständnis folgender Aspekte haben:

- Medizinische Grundlagen
- Grundlagen der Biometrie/Statistik und Datenmanagement
- Theorie und Praxis von Vorbereitung, Durchführung und Abschluss der klinischen Prüfung, im Allgemeinen und mit besonderem Fokus auf die Tätigkeiten und Verantwortungen des CRA
- Kommunikationstheorien und ausgereifte Kommunikationstechniken zur Interaktion mit Zentrumspersonal und den Ansprechpartnern bei Sponsor/CRO
- Gutes Englisch in Wort und Schrift
- IT-Anwendungen

4.4 Qualifikation des Projektmanagers

Projektmanager in der klinischen Entwicklung bringen i. d. R. einen Studienabschluss in Naturwissenschaften, wie z. B. Biologie oder Pharmazie, mit. Aber auch Personen mit einer entsprechenden Ausbildung und anschließender angemessener Berufserfahrung können in diesen Beruf einsteigen. Eine Weiterbildung zum Projektmanager, z. B. via PMP®-Zertifikat im Institut für Projektmanagement,¹ kann vorteilhaft sein. Umfassende Kenntnisse über alle Phasen des Forschungsprozesses, der gesetzlichen und regulatorischen Anforderungen inkl.

¹ <https://ifp-duesseldorf.de/>

5 Management klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln

Doris Greiling, Christoph Ortland

5.1 Generelle Aspekte

Für die Zulassung von Arzneimitteln verlangen die Behörden eine Anzahl von klinischen Prüfungen, in denen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt mit akzeptabler Sicherheit des neuen Arzneimittels gezeigt bzw. bestätigt wird. Um die Anzahl der Studienteilnehmer zu finden, die für diese Studie notwendig ist, sind oft multinationale Studien notwendig. Aber auch Zulassungsanforderungen können eine Testung des neuen Medikamentes in bestimmten Regionen oder Ländern notwendig machen.

Multinationale Prüfungen werden in der EU nach der neuen Verordnung (EU) Nr. 536/2014 durchgeführt, wobei das Online-Portal CTIS für die Einreichung der Dokumente an die zuständigen Behörden genutzt wird. Wenn andere Staaten beteiligt sind, wie die USA (FDA), werden der Genehmigungsprozess und die Durchführung komplexer, da andere Vorgaben gelten. Daher müssen bei dem Aufsetzen und der Durchführung von Klinischen Prüfungen die Guideline-spezifischen Anforderungen sowie speziellen Anforderungen in den einzelnen Ländern und Regionen in Betracht gezogen werden und deren Einhaltung immer wieder überprüft werden.

5.2 Projektmanagement

In einer klinischen Prüfung, v. a. wenn es sich um eine multizentrische oder sogar eine multinationale klinische Prüfung handelt, müssen viele Funktionen und Aktionen unter Berücksichtigung der Einhaltung von Zeitvorgaben, Budget und Qualitätsanforderungen durch den Projektmanager koordiniert und gemanagt werden. In vielen Situationen sollte der Manager aber eher ein Leiter als ein reiner Prozesskoordinator sein und Aspekte auch inhaltlich beurteilen, um das Team dann anzuleiten.

Der Projektmanager muss gute Kenntnisse über die gesetzlichen und regulatorischen Anforderungen und Vorgaben, den generellen Ablauf einer klinischen Prüfung und die inhaltlichen Aufgaben der einzelnen Funktionen haben, um sicherstellen zu können, dass einerseits die Prüfung gut und vor allem realistisch

geplant wird, aber andererseits auch im Falle von Abweichungen vom Geplanten und anderen Problemen Lösungsvorschläge erarbeitet und Entscheidungen herbeigeführt werden. Dabei arbeitet der Projektmanager nie isoliert, sondern immer als Teil eines interdisziplinären Teams, das er koordiniert und anleitet, und er ist auch der zentrale Ansprechpartner für alle an der Prüfung involvierten Parteien. Folgende Funktionen/Disziplinen sind u. a. an einer klinischen Prüfung beteiligt:

- Medical Writing, zuständig für das Erstellen des Prüfplans und des Abschlussberichts
- Statistiker/Biometriker, zuständig für die Fallzahlberechnung, die Erstellung der statistischen Hypothese und die statistische Auswertung
- Pharmazeuten, zuständig für die Prüfmusterherstellung, Verpackung, Etikettierung, Freigabe und Distribution
- Anwälte für die Vertragserstellung
- Regulatorische Abteilung für die Einreichung der klinischen Prüfung zur Genehmigung
- Klinische Monitore zur Überprüfung der Arbeit an den Prüfzentren und deren Unterstützung in der Umsetzung des Prüfplans
- Unabhängige Qualitätssicherung, zuständig für Audits

Um die Arbeit so weit wie möglich zu standardisieren, sollten für alle Prozesse sog. Standard Operating Procedures (SOPs) und wenn notwendig detailliertere Arbeitsanleitungen existieren, die besonders die kritischen Schnittstellen beschreiben, sodass jedem seine Verantwortlichkeiten und die abzuarbeitenden Prozesse bewusst sind. Diese Dokumente können dann zum Training des Personals benutzt werden.

Je nach Sponsor und dessen Fähigkeiten bzw. Kapazitäten können einige oder alle diese Aufgaben an Dienstleister, sog. Contract Research Organisations (CROs) delegiert werden. In diesem Falle muss der Projektmanager beim Sponsor die Dienstleister im Zuge der Sponsor Oversight beaufsichtigen und kontrollieren, um die Qualität bei der Umsetzung der Aufgaben zu gewährleisten (s. a. ► Kap. 5.4). Diese Qualitätskontrolle fängt schon bei der Auswahl und Qualifizierung der Dienstleister an, die risikobasiert erfolgen sollte (s. a. ► Kap. 5.3). Eine genaue vertragliche Festlegung der Verantwortlichkeiten gehört zu einem weiteren Schritt des Qualitätsmanagements. Durch Einbindung der Dienstleister in das Team und damit Etablierung einer engen Kommunikation, z. B. basierend auf Status-Updates in regelmäßigen Besprechungen, wird die Sponsor Oversight ebenfalls ausgeübt. All dies sollte selbstverständlich dokumentiert und im Trial Master File (TMF) abgelegt werden.

Je größer die Studie ist, umso größer wird das Team, das der Projektmanager anleiten muss, und umso mehr Aspekte müssen im Auge behalten werden. Dazu werden auf der einen Seite Übersichten entweder in Exceltabellen oder in Datenbanken, z. B. dem sog. Clinical Trial Management System (CTMS), erstellt, um

7 Klinische Prüfungen nach der Zulassung von Arzneimitteln

Klaus Dommisch

Nach der Zulassung eines Arzneimittels sind nahezu regelhaft nicht alle wichtigen Fragen bezüglich einer Gesamtbewertung eines Medikaments geklärt.

Die Klärung dieser offenen Fragen ist besonders für die neu zugelassenen Medikamente in der klinischen Praxis mitunter sehr bedeutsam bzw. für den klinischen Einsatz bei den betreffenden Patienten von hoher Relevanz.

Der Grund für das Vorhandensein relevanter offener Fragen nach der Zulassung besteht darin, dass klinische Prüfungen zumeist dahingehend ausgerichtet werden, relevante und valide Daten zur Wirksamkeit und zur Unbedenklichkeit eines Medikamentes zu gewinnen.

Die Arzneimittelbehörden im Zulassungsverfahren nehmen nach diesen Zielkriterien eine entsprechende Überprüfung vor [1].

Klinische Prüfungen zur Zulassung eines Medikamentes werden über einen im Studienprotokoll vermerkten (oft relativ kurzen) Zeitraum mit festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen.

Die im Rahmen einer klinischen Prüfung definierte Patientengruppe ist mit den im klinischen Alltag zu behandelnden Patienten nur in sehr eingeschränktem Umfang vergleichbar.

Weiterhin wird die Aussagefähigkeit von klinischen Prüfungen bezüglich der Wirksamkeit mitunter dadurch begrenzt, dass für deren Nachweis Surrogatparameter verwendet werden. Surrogatparameter sind nur Biomarker, welche als Ersatz für klinisch relevante Parameter (z. B. Mortalität, 5-Jahres-Überlebenszeit) genutzt werden und überdies meist nicht ausreichend validiert wurden [2].

So können nach der Zulassung eines Medikaments Daten zu relevanten, den Patienten betreffenden wichtigen Endpunkten noch ausstehen; z. B. zur:

- Mortalität
- Überlebenszeit
- Lebensqualität
- validen Vergleichen zu anderen Therapieverfahren
- Langzeitdaten zur Wirksamkeit und zu Risiken
- Wirksamkeit und Dosierungen für definierte Altersgruppen

- Geschlechtsunterschiede zu Wirksamkeit und Risiken (Gendermedizin/geschlechtssensible Medizin)
- seltene Nebenwirkungen
- seltene Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
- Daten zu Nutzen und Risiken von Anwendungen bei bestimmten (mitunter vulnerablen) Patienten (z. B. bei alten multimorbiden Patienten, Kindern, Patienten mit seltenen Erkrankungen oder mit genetischen Besonderheiten)
- ausstehende Bestätigungen bei (notwendiger) beschleunigter Zulassung (z. B. von Covid-Medikamenten)

Mitunter sind die Ergebnisse von Zulassungsstudien aus multizentrischen internationalen klinischen Prüfungen nur auf die entsprechenden Gruppen der Studienteilnehmer beschränkt und nur bedingt auf Menschen mit unterschiedlicher ethnischer Herkunft übertragbar.

In diesem Zusammenhang muss konstatiert werden, dass die biologisch-medizinische Grundlage des Begriffs „Ethnizität“ noch zumeist unzureichend erfasst wird. Deshalb spiegeln sich ethnische Besonderheiten bei der Therapiewahl, bei der Behandlungen der entsprechenden Patienten sowie in den medizinischen Leitlinien nicht oder nur sehr begrenzt wider.

Weiter muss aber auch festgestellt werden, dass Patientengruppen bestimmter einzelner Ethnien nicht homogen sind, was durch eine zunehmende Durchmischung der Ethnien bedingt ist.

Mögliche ethnisch bedingte Risiken (Häufung von bestimmten Erkrankungen, von genetischen Besonderheiten und Gendefekten) bei den Studienteilnehmern sollten zukünftig bei der Erarbeitung von Studienprotokollen für Zulassungsstudien mehr Beachtung finden [3,9,11].

Die moderne Medizin entwickelt sich zunehmend in die Richtung einer individualisierten Präzisionsmedizin, bei der neben geschlechtsspezifischen bzw. geschlechtssensiblen Unterschieden eine zunehmende Anzahl von individuellen Einflussfaktoren erfasst wird und nach denen dann die individuelle Therapie ausgerichtet wird. Dieser Entwicklungsprozess wird künftig eine weitere Unterstützung durch moderne KI-Verfahrensprozesse erfahren und auf zukünftig durchzuführende klinische Prüfungen insgesamt Einfluss nehmen.

Nachfolgend wird näher auf den Nutzen und auf die Sinnhaftigkeit von klinischen Prüfungen nach der Zulassung eines Medikaments eingegangen.

Die häufig insbesondere in der Vergangenheit durchgeführten Anwendungsbeobachtungen (AWB) sind in die Kritik gekommen. Die tatsächlich offenen Fragen zum Nutzen und zu den Risiken konnten damit nicht ausreichend beantwortet werden. Den Nutzen hatte vornehmlich der Hersteller, welcher mit der AWB die Markteinführung des jeweiligen Medikamentes zu fördern beabsichtigte bzw. um damit auch eine neue Therapieoption den potenziell anwendenden Ärzten bekannt zu geben.

Aus diesem Grund hat auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ärztliche Kollegen und Kolleginnen von einer Teilnahme an derartigen AWB abgeraten [12].

Andererseits stehen verschiedene Varianten an klinischen Prüfungen und Studienarten zur Diskussion, die durchaus sinnvoll und in der Lage sind, wichtige noch offene Fragen nach der Zulassung zu klären.

Dazu zählen von den Arzneimittelbehörden angeordnete „Post-Authorisation Safety Studies“ (PASS), „Post-Authorisation Efficacy Studies“ (PAES) und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veranlassten anwendungsbegleitenden Datenerhebungen.

Die Durchführung dieser klinischen Prüfungen bzw. Studien nach der Zulassung werden auch durch die AkdÄ befürwortet und unterstützt.

Zeigt sich die Notwendigkeit für ein beschleunigtes Zulassungsverfahren von insbesondere neu entwickelten Medikamenten, werden PASS, PAES und anwendungsbegleitende Datenerhebungen auch durch die EMA genutzt bzw. angeordnet, um wichtig erscheinende Fragen möglichst frühzeitig zu klären.

Auch pharmazeutische Unternehmen bedienen sich auf freiwilliger Basis dieser genannten Methodik, um aussagefähige Daten zu Nutzen und Risiken von neu zugelassenen Medikamenten zu erhalten.

Welche Art der klinischen Prüfung bzw. welches Studiendesign und welche Datenquelle für die Beantwortung offener Fragen geeignet ist, wird von der Fragestellung und den bestehenden Möglichkeiten des dafür notwendigen Datenzugriffs bestimmt.

So können bei einer PASS sowohl interventionelle Studien als auch nichtinterventionelle klinische Studien (NIS) in Betracht kommen bzw. durchgeführt werden. Weitere Möglichkeiten in Abhängigkeit von der jeweiligen Fragestellung sind: Fall- und Fall-Kohorten-/Fall-Kontroll-Studien, Arznei-Anwendungsstudien (Drug Utilisation Studies), Metaanalysen, Registerauswertungen und Follow-up-Patientenstudien.

7.1 Post-Authorisation Safety Studies (PASS)

Eine PASS ist eine Sicherheitsstudie, welche nach der Zulassung eines Arzneimittels durchgeführt wird, um weitere Informationen über die Sicherheit eines Arzneimittels zu erhalten oder um die Wirksamkeit von Risikomanagement-Maßnahmen zu messen (s. ► Kap. 7.3).

Das Pharmakovigilanz-Risikobewertungskomitee (PRAC) der EMA ist für die Bewertung der Protokolle der auferlegten PASS und für die Bewertung ihrer Ergebnisse verantwortlich.

PASS kann von der Zulassungsbehörde auferlegt werden oder kann auch freiwillig durchgeführt werden.

8 Arzneimittelsicherheit in klinischen Prüfungen

Charlotte Herrlinger, Susanne Kienzle-Horn

8.1 Definitionen

Die folgenden Definitionen sind in der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 zu finden und gelten daher bei klinischen Prüfungen (d. h. interventionellen klinischen Studien). Sie unterscheiden sich nur marginal von denen, die nach Richtlinie 2001/20/EG bzw. der GCP-Verordnung gültig waren.

Durch die Verordnung (EU) Nr. 536/2014, die seit 31. Jan. 2022 in vollem Umfang in Kraft getreten ist, sind die Regeln für klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln europaweit verbindlich vorgegeben worden.

Da eine Übergangsregelung gilt, können klinische Prüfungen, die unter der Richtlinie 2001/20/EG begonnen wurden, noch bis zum 31. Jan. 2025 nach der alten Regularie durchgeführt werden. Danach müssen sie transferiert und unter den Bestimmungen der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 weitergeführt werden.

Die Regelungen im 10. Abschnitt (Pharmakovigilanz) des AMG entsprechen dagegen den GVP-Modulen und finden Anwendung in nichtinterventionellen Studien. Bei den Definitionen bestehen jedoch nur wenige und geringe Unterschiede. Diese sind in den folgenden Abschnitten hervorgehoben.

8.1.1 Unerwünschtes Ereignis – Adverse Event (AE)

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) (Adverse Event, AE) ist

„jedes nachteilige, medizinische Vorkommnis, das einem Prüfungsteilnehmer widerfährt, dem ein Arzneimittel verabreicht wird, und das nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht“ (Art. 2, 32 Verordnung (EU) Nr. 536/2014) bzw.

„Adverse event means any untoward medical occurrence in a subject to whom a medicinal product is administered and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment“ (Art. 2, 32 Regulation (EU) No 536/2014).

Ein Adverse Event (AE) kann daher sein

- ein Symptom (einschließlich abnormer Laborwerte), das nach Verabreichung des Arzneimittels entdeckt wird, auch wenn dieses Ereignis möglicherweise vorher bestanden hat
- eine erhöhte Frequenz oder Intensität eines bestehenden Symptoms
- eine mit dem Einsatz eines Arzneimittels zeitlich assoziierte Erkrankung
- eine Erkrankung, die zu Beginn der Studie vorhanden war und sich im Verlauf verschlechtert
- die Exazerbation einer bestehenden Erkrankung unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang.

8.1.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) – Adverse Drug Reaction (ADR)

Unter einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) (Adverse Drug Reaction, ADR) versteht man alle schädlichen und unbeabsichtigten Reaktionen auf ein Arzneimittel unabhängig von der Dosis. „Arzneimittelwirkung“ bedeutet, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einem Arzneimittel und einem unerwünschten Ereignis zumindest möglich ist (ICH-GCP 1.1).

In den englischen Definitionen ist von „Reasonable Possibility of a Causal Relationship“ die Rede (► Kap. 8.1.3).

Im Spontanmeldebereich und bei nichtinterventionellen Studien spricht man von Nebenwirkungen:

„Nebenwirkungen sind [...] schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel“ (§ 4 Abs. 13 AMG).

8.1.3 Vom „unerwünschten Ereignis“ zur „unerwünschten Arzneimittelwirkung“ – Der Begriff der Kausalität

Der Begriff „Kausalität“ oder „Kausalzusammenhang“ bedeutet, dass Anhaltspunkte oder Argumente eine ursächliche Beziehung zwischen Ereignis und der Anwendung des (Prüf-)Präparats vermuten lassen. Bei der Beurteilung des Kausalzusammenhangs ist letztendlich nur entscheidend, ob die Frage „Besteht eine angemessene Wahrscheinlichkeit für einen Kausalzusammenhang?“ mit „Ja“ oder „Nein“ zu beantworten ist, d. h., ob der Fall als „Related“ oder „Not Related“ bewertet wird. Darüber hinaus kann die Wahrscheinlichkeit eines Kausalzusammenhangs weiter skaliert werden. Hierfür gibt es mehrere Beurteilungssysteme, die allerdings alle nicht validiert oder auch nur validierbar sind. Unter anderem ist die folgende Skala nach wie vor im Gebrauch:

- WHO-Causality Assessment of Suspected Adverse Reactions

Es bleibt jedoch festzuhalten, dass eine Skalierung keine Auswirkungen auf Meldeverpflichtungen oder weitere Bewertung hat. Wenn ein unerwünschtes Er-

eignis elektronisch gemeldet wird, muss eine Zuordnung der verschiedenen Wahrscheinlichkeitsabstufungen zu „Related“ oder „Not Related“ erfolgen (Rules for Reporting Causality Assessment in EVCTM, Okt. 2010), d. h. es muss klar erkennbar sein, welcher dieser beiden Kategorien der Fall angehört. Inwieweit also eine weitere Skalierung von Vorteil ist, sollte im Einzelfall kritisch hinterfragt werden.

So empfiehlt die CIOMS Working Group VI, dem Prüfartz eine einfache binäre Entscheidungsmöglichkeit („Related“ oder „Not Related“) für die Kausalitätsbewertung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu geben. Obwohl es selten genügend Informationen und Erfahrungen gibt, um die Kausalität mit einem definitiven „Ja“ oder „Nein“ zu bewerten, bieten die verschiedenen Gradienten der „Relatedness“ nach Meinung der Working Group wenig oder gar keinen Vorteil für die Datenanalyse oder das Berichtswesen an die Behörden.

Wird der Kausalzusammenhang zwischen einem Ereignis und der Anwendung des Prüfpräparats in einer klinischen Prüfung von Prüfer und Sponsor divergierend beurteilt, müssen beide Bewertungen dokumentiert werden und Berücksichtigung finden. Der Fall ist als „Related“ einzustufen, sobald einer der Bewerter, Prüfer oder Sponsor, bei seiner Kausalitätsbewertung zu diesem Ergebnis kommt. Gibt der Prüfer keine Kausalitätsbewertung ab, soll er dazu angehalten werden, dies nachzuholen. Kommt er dieser Aufforderung jedoch nicht nach, kann der Sponsor die Kausalitätsbewertung vornehmen. Er muss in diesem Fall nicht mehr zwingend vom Worst-Case-Szenario ausgehen, d. h. das Ereignis ist nicht grundsätzlich als „Related“ zu bewerten, falls ausreichend Gründe für eine Bewertung als „Not Related“ vorliegen (Question 7.18).

8.1.3.1 WHO-Causality Assessment of Suspected Adverse Reactions

Dieses Bewertungsschema ist in Europa am weitesten verbreitet und wird als einziges z. B. in den GVP-Modulen erwähnt. Seine Anwendung ist dennoch optional. Wenn es jedoch angewendet wird, müssen die u. g. Bewertungsmöglichkeiten den Kategorien „Related“ oder „Not Related“ zugeordnet werden. Nach dem WHO-Causality Assessment of Suspected Adverse Reactions kann ein Kausalzusammenhang wie folgt differenziert werden:

- Sicher (Certain, Related)
 - Zeitlicher Zusammenhang
 - Nicht anderweitig erklärbar
 - Bekanntes oder erklärbares Muster
 - Plausible Reaktion auf Absetzen
 - Ggf. Reexpositionsverfahren
- Wahrscheinlich (Probable, Likely)
 - Zeitlicher Zusammenhang
 - Bekanntes oder erklärbares Muster

10 Management von Problemen in klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln

Doris Greiling, Christoph Ortland

Im Rahmen der Risikoidentifizierung und -bewertung am Anfang der Prüfung sollten vom Studienteam die kritischen Prozesse identifiziert werden und mögliche präventive bzw. korrektive Maßnahmen festgelegt werden. Diese Maßnahmen sollten in die verschiedenen Tätigkeiten und relevante Dokumentation, wie Prüfplan, Monitoring Plan, Rekrutierungsplan usw., so weit wie möglich integriert werden. Viele der Probleme werden allerdings auch erst im Verlauf der Umsetzung des Prüfplans auftreten. Hier seien z. B. der Verlauf der Rekrutierung, mögliche Probleme an den Prüfstellen oder nicht ausreichende Compliance des Prüfungsteams an der Prüfstelle bzw. der Prüfungsteilnehmer oder sogar mangelnde Wirksamkeit oder Verträglichkeit der Prüfmedikation genannt.

10.1 Patientenrekrutierung

Oft wird die potenziell durch die Prüfzentren aufzunehmende Zahl der Studienteilnehmer überschätzt, selten auch unterschätzt. Erst beim tatsächlichen Start der klinischen Prüfung wird sich erweisen, ob die intendierte Patientenzahl in den ausgewählten Prüfstellen zu finden ist, und ob die Patienten überhaupt bereit sind, an der Prüfung teilzunehmen.

10.1.1 Probleme bei der Patientenrekrutierung

Im Folgenden sind einige kritische Faktoren genannt, die die Patientenrekrutierung negativ beeinflussen können:

- Ausgewählte Prüfzentren behandeln die erwartete und gemäß Prüfplan erforderliche Patientenzahl (definiert durch Schweregrad der Erkrankung, demografische Daten, Begleiterkrankungen, Begleit- und Vormedikation etc.) nicht.
- In der Machbarkeitsstudie wurden den Prüfzentren die falschen Fragen gestellt und somit die falschen Prüfzentren selektiert.
- Prüfzentren sind unerfahren und können die Logistik für eine größere Patientenzahl nicht auf- und/oder umsetzen.

- Ein-/Ausschlusskriterien sind sehr restriktiv und führen zu einer hohen Zahl an Screening Failures.
- Anzahl schlecht rekrutierender Prüfzentren ist höher als gedacht und fehlende Patientenzahlen können von den restlichen Zentren nicht ausgeglichen werden.
- Studienteilnahme ist für die Patienten zu umfangreich, zu kompliziert oder zu zeitaufwendig, z. B.: zu viele oder zu lange Besuche, zu viele Tätigkeiten zwischen den Besuchen in der Prüfstelle wie z. B. aufwendige Tagebucheinträge oder viele Fragebögen.
- viele vorzeitige Studienabbrüche auf Wunsch von Patienten oder von den Ärzten aufgrund von AEs

10.1.2 Präventive und korrigierende Maßnahmen bei der Patientenrekrutierung

Vorbeugen bzw. korrigieren kann man u. a. durch folgende Tätigkeiten:

- Mit ausgewählten (Prüf)-Ärzten und eventuell auch Patienten frühzeitig im Prozess die geplanten Ein- und Ausschlusskriterien, Parameter und Maßnahmen in der Prüfung intensiv diskutieren, um den bestmöglich umsetzbaren Prüfplan zu entwickeln.
- Zusätzlich zur schriftlichen Abfrage im Rahmen der Machbarkeitsstudie eventuell mit 1 oder 2 potenziellen Prüffärzten sprechen, um weitere Rückmeldungen zum Prüfplan zu bekommen. Zu diesem Zeitpunkt sollten Änderungen am Prüfplan noch möglich sein.
- Beim Site Qualification Visit (SQV) Details zur Patientenpopulation, Rekrutierungspotenzial, Prozesse der Rekrutierung und Behandlung von Prüfungsteilnehmern intensiv besprechen. Werden zu diesem Zeitpunkt schon Probleme oder Herausforderungen identifiziert, sollte das Projektteam informiert werden. Idealerweise wird dieses Feedback in weitere Überlegungen mit aufgenommen. Falls die Probleme nicht zufriedenstellend adressiert werden können, sollte das Zentrum für diese Prüfung nicht ausgewählt werden.
- Anzahl der zu selektierenden Prüfzentren aufgrund der Ergebnisse der Machbarkeitsstudie risikobasiert festlegen, sodass notfalls zusätzliche Prüfzentren zeitnah in die Prüfung eingeschlossen werden können. Zum Beispiel ist denkbar, dass zusätzliche Zentren zur Genehmigung für die Prüfungsteilnahme eingereicht, aber zunächst nicht initiiert werden.
- Kritische Beurteilung des Zeitaufwandes für die Prüfungsteilnehmer. Falls ein hoher Aufwand nicht vermeidbar ist, muss über eine intensive Begleitung des Patienten, z. B. durch entsprechende Handbücher mit Anleitungen, zusätzliche Telefonanrufe durch Mitarbeiter der Prüfstelle beim Patienten und andere motivierende Maßnahmen nachgedacht werden.

- Frühzeitiges Aufsetzen einer Rekrutierungsstrategie und eines Rekrutierungsplans mit jedem Zentrum erscheint v. a. in Prüfungen sinnvoll, bei denen mit Rekrutierungsschwierigkeiten gerechnet wird. Mit jedem Zentrum sollte individuell vereinbart werden, ob die Rekrutierung durch Maßnahmen wie Anzeigenschaltung z. B. in Social Media oder Plakaten in öffentlichem Nahverkehr oder Zuweisungen durch andere Ärzte unterstützt werden kann.
- Kontinuierliches Monitorieren der Rekrutierung auf Studien-, Länder- und Zentren-Ebene im Vergleich zu den vorhergesagten Planzahlen. Dieser Review sollte regelmäßig und in einem Abstand erfolgen, der ein frühzeitiges Eingreifen erlaubt, sollte der aktuelle Status stark von dem geplanten abweichen.
- Regelmäßiger Review der Abbruchgründe der Studienteilnehmer auf Trends, wie z. B. Häufung von bestimmten AEs.

10.2 Prüfzentren

Prüfzentren können Kliniken/Krankenhäuser, aber auch niedergelassene Ärzte oder professionelle Zentren für klinische Forschung sein. Alle diese Zentrums-typen haben ihre Vor- und Nachteile.

10.2.1 Probleme in den Prüfzentren

10.2.1.1 Kliniken

Kliniken sind oft sehr erfahren in der Umsetzung klinischer Prüfungen. Es ist jedoch zu erwarten, dass Vertragsverhandlung und Vertragsabschluss in Kliniken oft mehrere Monate dauern und dies den Studienstart verzögern kann. Außerdem können bei den Ärzten Personalwechsel z. B. aufgrund von Rotation und damit Erfahrungsverlust zu verzeichnen sein. Für diese Prüfstellen muss im Rahmen der Site Qualification Visits (SQV) geprüft werden, ob sich der Klinikalltag mit den Erfordernissen der klinischen Prüfung vereinbaren lässt.

10.2.1.2 Niedergelassene Praxen

Niedergelassene Praxen können je nach Größe empfindlich von der Kündigung einer einzelnen Person betroffen sein. Durch die Behandlung von Patienten in der Routinepraxis mag die Priorität nicht immer auf der klinischen Prüfung liegen und auch die Erfahrung in der Durchführung klinischer Prüfungen kann ggf. nicht an die Erfahrung einer Klinik heranreichen.

10.2.1.3 Professionelle Zentren

In professionellen Zentren, die ausschließlich klinische Prüfungen durchführen und somit keine Routinepatienten sehen, kann es schwierig sein, einerseits die

11 Gewährleistung der Qualität in klinischen Prüfungen

Charlotte Herrlinger

11.1 Definitionen

11.1.1 Qualitätssicherung und risikobasiertes Qualitätsmanagement

Qualitätssicherung ist ein integraler Bestandteil der klinischen Prüfung (ICH-GCP Punkt 5.1). Unter Qualitätssicherung versteht man die systematische Überprüfung, ob die Aktivitäten und Ergebnisse der klinischen Prüfung bzgl. der Qualitätsanforderungen adäquat sind. Hierbei ist der Sponsor derjenige, der für die Einrichtung und Aufrechterhaltung von Systemen zur Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle verantwortlich ist. Der Sponsor einer klinischen Prüfung (KP) ist verpflichtet, ein Qualitätssicherungssystem zu etablieren, das die Einhaltung ethischer, rechtlicher und wissenschaftlicher Standards sowohl intern beim Sponsor, bei einer CRO als auch extern an der Prüfstelle sicherstellt. Der Sponsor muss gewährleisten, dass die klinische Prüfung gemäß Prüfplan, GCP und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt und die Daten dementsprechend erhoben, dokumentiert und berichtet werden (ICH-GCP Punkt 5.1.1).

Zur Qualitätssicherung zählen Maßnahmen der Quality Control und der Quality Assurance.

Das Addendum zur Guten Klinischen Praxis, die Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2) führt den Gedanken der Qualitätssicherung weiter und fordert nun ein „risikobasiertes Qualitätsmanagement“.

Für jede klinische Prüfung muss nun vom Sponsor ein individualisiertes Qualitätsmanagementsystem eingerichtet werden, das die Qualität einer KP über die Gesamtheit der Prüfung, von der Planung, Durchführung, Datenerhebung, Auswertung und Berichterstattung bis hin zur Archivierung gewährleistet.

Der Unterschied zwischen bisherigem und dem risikobasierten Ansatz besteht darin, dass das „risikobasierte Qualitätsmanagement“ ein systematisches, strukturiertes und dokumentiertes Vorgehen darstellt und das Thema Qualität bereits im Vorfeld einer KP behandelt werden muss [1–4].

Das übergreifende risikobasierte Qualitätsmanagementsystem muss folgende Schritte beinhalten (s. auch ► Kap. 2.3.2.2.1):

- Identifizierung von kritischen Prozessen und Daten (5.0.1.)
Bereits zum Zeitpunkt der Entwicklung des Prüfprotokolls:
Identifizierung von Prozessen und Daten, die für den Schutz der Prüfungsteilnehmer und die Zuverlässigkeit der Prüfungsergebnisse von entscheidender Bedeutung sind, also z. B. Analyse der Besonderheiten von Prüfplan, Patientenpopulation, Prüfpräparat, teilnehmenden Zentren
- Risikoidentifizierung (5.0.2.)
Identifizierung von Risiken sowohl auf Systemebene (z. B. SOPs, EDV-gestützte Systeme, Personal) als auch auf der Ebene der klinischen Prüfung (z. B. Design, Datenerfassung, Informed Consent).
Der Sponsor muss sich die Frage stellen: Was könnte schief gehen?
- Risikobewertung (5.0.3.)
Bewertung der identifizierten Risiken unter Berücksichtigung
 - der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Fehlern
 - der Feststellbarkeit dieser Fehler
 - der Auswirkungen solcher Fehler auf den Schutz der Prüfungsteilnehmer und auf die Zuverlässigkeit der Prüfungsergebnisse
- Risikokontrolle (5.0.4.)
 - Entscheidung darüber, welche Risiken zu reduzieren und/oder welche Risiken zu akzeptieren sind
 - Risikoreduzierung sollte im Verhältnis zur Bedeutung des Risikos stehen
 - Maßnahmen zur Risikominderung können integriert werden in:
 - o Prüfplandesign und -implementierung
 - o Monitoringpläne
 - o Vereinbarung zwischen Parteien (z. B. Definition von Rollen und Verantwortlichkeiten)
 - o Systematische Maßnahmen zur Einhaltung von SOPs
 - o Schulungen
 - o Prozesse und Verfahren
 - Festlegung von vordefinierten Qualitätstoleranzgrenzen unter Berücksichtigung der medizinischen und statistischen Merkmale der Variablen sowie des statistischen Designs der klinischen Prüfung
 - Maßnahmen bei Abweichungen von den vorgegebenen Toleranzgrenzen
- Risikokommunikation (5.0.5.)
 - Dokumentation der Qualitätsmanagementaktivitäten
 - Kommunikation über Qualitätsmanagementaktivitäten mit denjenigen, die an solchen Aktivitäten beteiligt oder davon betroffen sind
- Risikoüberprüfung (5.0.6.)
Überprüfung der Maßnahmen zur Risikokontrolle in regelmäßigen Abständen, um festzustellen, ob die implementierten Maßnahmen des Qualitäts-

managements unter Berücksichtigung neuer Kenntnisse und Erfahrungen weiterhin wirksam und relevant sind

- Risikoberichterstattung (5.0.7.)
 - Beschreibung des in der klinischen Prüfung implementierten Qualitätsmanagements
 - Zusammenfassung von relevanten Abweichungen von den vorgegebenen Qualitätstoleranzgrenzen und angewandten Abhilfemaßnahmen im klinischen Prüfungsbericht (ICH E3 Punkt 9.6 Datenqualitätssicherung)

11.1.2 Quality Control

Quality Control ist die Überprüfung einer klinischen Prüfung durch das ärztliche und nicht ärztliche Personal am Prüfzentrum sowie durch das Monitoring-Personal des Sponsors. Hierzu gehören alle qualitätssichernden Maßnahmen, welche durch die unmittelbar mit der KP befassten Personen durchgeführt werden.

Zu diesem Personenkreis zählen

- Hauptprüfer und Prüfer
- Mitglieder der Prüfgruppe, z. B. Study Nurses
- Monitor

11.1.3 Quality Assurance

Quality Assurance ist die unabhängige Kontrolle durch interne oder externe Überwachungsorgane. Hierbei unterscheidet man zwischen Audit und Inspektion.

- Audit ist die Evaluierung der Qualität durch eine Quality Assurance Unit.
- Inspektion ist eine Evaluierung, die durch Behörden vorgenommen wird.

Zu den Maßnahmen der Qualitätssicherung zählen die Kontrolle einer klinischen Prüfung durch ärztliche und nichtärztliche Mitarbeiter am Prüfzentrum und Monitore (Quality Control) sowie die unabhängige Überwachung durch interne oder externe Überwachungsorgane (Quality Assurance).

12 Risikobasiertes Qualitätsmanagement in klinischen Prüfungen – praktische Anwendung

Bianca Scholz

12.1 Vorbemerkung

Mit der Implementierung der neuen Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Clinical Trials Regulation – CTR) zum 31. Januar 2022 sollen Genehmigung und Durchführung klinischer Prüfungen mit Humanarzneimitteln innerhalb der Europäischen Union (EU) harmonisiert werden. Aber nicht nur das, auch die Sponsor-Verpflichtungen und die Pflichten der Prüfärzte sind gestiegen und die Patientensicherheit und die Datenintegrität rücken in einen neuen Fokus.

Auch Risikomanagement in klinischen Prüfungen spielt eine immer größere Rolle und rückt mit ICH GCP E6 (R2) in den Mittelpunkt jeder Behördeninspektion. Klinische Prüfungen werden immer aufwändiger und komplexer, ebenso wie die regulatorischen und sicherheitsrelevanten Auflagen. Die Anzahl der behördlichen Inspektionen wächst stetig, wodurch die Verantwortlichen des Projektes und der Qualitätssicherung (Quality Assurance, QA) eine unüberschaubare Fülle von Informationen verarbeiten müssen, um der Aufgabe der Qualitätssicherung nachzukommen. Das Risikomanagement wird zur Pflicht für den Sponsor und alle Mitwirkenden.

Das gilt für Arzneimittelstudien gleichermaßen wie für Studien mit Medizinprodukten. Auch hier ist mit der neuen ISO-Norm 14155, aber auch der Umsetzung der Medical Device Regulation (MDR), ein neuer Standard gesetzt worden. Sponsor und Prüfärzte werden mehr in die Pflicht genommen [6,7].

Für jede klinische Prüfung gilt es, ein individualisiertes Qualitätsmanagement-System einzurichten, das über die Gesamtheit der Prüfung, von der Planung, Durchführung, Datenerhebung, Auswertung und Berichterstattung bis hin zur Archivierung die Qualität der Studie sichert.

Im Mittelpunkt stehen die Patientensicherheit und die Datenintegrität. Neben allgemein verfügbaren Softwareangeboten werden bei einigen Unternehmen zum Qualitätsrisikomanagement auch selbstentwickelte Systeme (z. B. auf Basis einer Oracle Datenbank, Lotus Notes oder Microsoft Excel) verwendet.

Wichtige Regularien und Empfehlungen bezogen auf Arzneimittel Studien sind:

- ICH Q9 Quality Risk Management, ICH Harmonised Tripartite Guideline
- ICH GCP E6 (R2) Risk-based Quality Management
- Verordnung (EU) Nr. 536/2014 Kap. 1 Art. 2 Nr. 31
- Quality by Design (Addendum ICH R2 Abschn. 2.13)
- EMA Reflection paper on risk-based quality management in clinical trials
- Guideline on Risk based Monitoring der FDA

Der risikobasierte Ansatz ist allerdings nicht neu. Er ist bekannt aus dem Bereich der stichprobenbasierten industriellen Qualitätskontrolle (z. B. ISO-Normen) wie auch der Entwicklung von IT-Systemen (z. B. GAMP 5). Neu ist allerdings die detaillierte Beschreibung der Aufgaben und die sehr strenge und klare Zuteilung der Verantwortung für den Sponsor und alle Mitwirkenden.

Auch in der neuen Verordnung für klinische Prüfungen, der Verordnung (EU) Nr. 536/2014, wird die Abkehr von der One-size-fits-all-Strategie bei der Planung und Durchführung von klinischen Prüfungen deutlich: Die Einführung der Kategorie „Low Intervention Trial“ ist ein Schritt in die Richtung, von einer einheitlichen Abwicklung von klinischen Prüfungen abzukommen.

Hier wird der Tatsache Rechnung getragen, dass eine First-in-Man-Studie ein ganz anderes Risikoprofil und damit andere praktische Erfordernisse mit sich bringt als eine Phase-IV-Studie mit zugelassenen Prüfpräparaten.

Auch die Ausführungen der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 zu verschiedenen Bereichen, wie z. B. Adverse Event Reporting (Art. 41), Umgang mit Prüfpräparaten (Art. 51), Monitoring (Art. 48) und Trial Master File (Art. 57), geben Hinweise darauf, dass bei Umfang und Art der Maßnahmen in diesen Bereichen die Besonderheiten der Studie Berücksichtigung finden sollten.

Dieser Artikel beschäftigt sich mit der praktischen Umsetzung eines risikobasierten Qualitätsmanagements und den Erfahrungen, was passiert, wenn Risiken nicht rechtzeitig erkannt werden [1–4].

12.2 Die Individualität einer Studie

Für jede klinische Prüfung gilt es, ein individualisiertes, risikobasiertes Qualitätsmanagement-System einzurichten, das über die Gesamtheit der Prüfung, von der Planung, Durchführung, Datenerhebung, Auswertung und Berichterstattung bis hin zur Archivierung die Qualität der Studie sichert.

Im Mittelpunkt stehen die Patientensicherheit und die Datenintegrität.

Der Begriff „Risiko“ bezieht sich im Rahmen von klinischen Studien auf eine potenzielle Gefahr für Patienten (Patientensicherheit) und die Datenintegrität und die im Rahmen der in der Guten Klinischen Praxis (GCP) formulierten Ziele.

13 Planung, Datenmanagement und Auswertung von klinischen Prüfungen

Andreas Völp

Vorbemerkung

Die nachfolgenden Abschnitte wollen ein Grundverständnis und Interesse für die methodischen Grundlagen klinischer Prüfungen wecken, das helfen soll, z. B. die methodischen Teile von Prüfplänen oder Fachpublikationen besser verstehen zu können, ohne dabei allzu sehr in eher „technische“ Details zu gehen. Das Methodeninventar zur Planung und Auswertung klinischer Prüfungen unterscheidet sich nicht grundlegend von demjenigen anderer erfahrungswissenschaftlicher Disziplinen. Dennoch hat gerade die klinische Forschung in den vergangenen Jahren nicht unwesentlich zur Weiterentwicklung des methodischen Fundus beigetragen. Beispiele hierfür sind etwa die Weiterentwicklung der Methodik zum Umgang mit fehlenden Werten (vgl. ► Kap. 13.3.7) oder adaptive Studiendesigns (vgl. ► Kap. 13.2.9), die einerseits ein hohes Maß an Flexibilität und ein „Lernen“ aus den eigenen Studiendaten erlauben, andererseits aber auch hohe methodische und organisatorische Anforderungen stellen.

Das Datenmanagement stellt einerseits ein essenzielles Bindeglied zwischen der Durchführung und Auswertung klinischer Prüfungen dar und nimmt andererseits dadurch eine Sonderstellung innerhalb der methodischen Disziplinen ein, weil es für seinen Gegenstandsbereich – ganz im Gegensatz zu fast allen anderen für klinische Prüfungen relevanten Teilbereichen – von eher allgemeinen Qualitätsanforderungen abgesehen – so gut wie keine regulatorischen Vorgaben oder Anforderungen gibt. Ein bedeutender Trend im Bereich des Datenmanagements ist die inzwischen weitgehend vollzogene Migration weg von einer papierbasierten Dokumentation von Studiendaten und hin zu einer elektronischen Dokumentation (vgl. ► Kap. 13.4.4). Auch die zunehmende Implementierung von Ansätzen des Qualitätsrisikomanagements in klinischen Prüfungen (vgl. ► Kap. 13.5), die zudem auch explizit von der revidierten, im Juni 2017 in Kraft getretenen ICH-GCP-Guideline E6 (R2) [1] gefordert wird, hat gravierende Auswirkungen auf die Aktivitäten des Datenmanagements und erfordert zudem eine eng verzahnte Teamarbeit von Studienmanagement, Monitoren, Datenmanagern und Biostatistikern. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass sich die nächste Revision der ICH Guideline E6 (Version R3) derzeit in der Finalisierungsphase befindet und ihr Inkrafttreten für das Frühjahr 2025 erwartet wird [36,37]. Die neue Version betont u. a. verstärkt die Verpflichtung des Spon-

sors zur Sicherung der Qualität aller Aspekte der Studienplanung, -durchführung, -auswertung und -berichterstattung (Sponsor Oversight), einschließlich Datenmanagement und Biometrie. Sollten Sponsoren für diese eher „technischen“ Disziplinen das erforderliche Know-how zur Erfüllung der Oversight-Verpflichtung nicht selbst im Hause haben, sind sie gut beraten, hierbei auf die Unterstützung fachlich qualifizierter, externer Consultants zurückzugreifen. Die EU-Verordnung Nr. 536/2013, auf die in den vorangegangenen Kapiteln schon mehrfach im Detail eingegangen wurde, verwendet die Bezeichnung „klinische Studien“ als Oberbegriff, der z. B. auch nichtinterventionelle Studien einschließt; „klinische Prüfungen“ dagegen wird für interventionelle Projekte der Phasen I–IV verwendet. Die Trennung der Begriffe „Studie“ (Oberbegriff) und „Prüfung“ (interventionell) ist in der methodenbezogenen Literatur jedoch weit weniger stringent, wie Begriffe wie „Dosisfindungs-“, „Doppelblind-“ oder „Crossover-Studie“ deutlich machen.

13.1 Wozu klinische Prüfungen?

In den Erfahrungswissenschaften – und hierzu rechnen wir die klinische Forschung – besteht die primäre Quelle wissenschaftlicher Erkenntnis in Daten, die durch empirische Beobachtungen oder Messungen gewonnen wurden. Mit „Messungen“ sind hierbei allgemein Aufzeichnungen jeder Art von empirischen Daten gemeint, also sowohl apparative Messungen (z. B. von Laborwerten) als auch Beobachtungen, Diagnosen, Bewertungen oder die Anwendung klinischer Skalen (z. B. eines Lebensqualitätsfragebogens). Klinische Prüfungen dienen der Beschaffung solcher Daten unter wohl definierten Bedingungen; sie sind damit eine tragende Säule der evidenzbasierten Medizin.

Das Ziel aller klinischen Prüfungen ist immer die Beantwortung einer wissenschaftlichen Fragestellung. Dabei geht es i. d. R. um die Untersuchung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit oder auch der Praktikabilität einer diagnostischen, therapeutischen oder prophylaktischen Maßnahme (z. B. der Anwendung eines Arzneimittels). Bei Arzneimitteln werden auch Prüfungen zur Beurteilung der Bioverfügbarkeit der applizierten Substanzen durchgeführt. Die Aufgabe der Studienplanung besteht darin, eine Prüfung so anzulegen, dass sich die Ausgangsfragestellung mit den im Rahmen des Projekts gesammelten Daten beantworten lässt. Hierin unterscheidet sich die Planung klinischer Prüfungen nicht von derjenigen in anderen experimentell arbeitenden, erfahrungswissenschaftlichen Disziplinen.

Klinische Prüfungen sollen dazu beitragen, den Effekt einer Behandlung möglichst umfassend und präzise zu beschreiben und sein Zustandekommen zu erklären. Bei dem letztgenannten Aspekt geht es um die Etablierung einer Ursache-Wirkungsbeziehung. Untersucht man z. B. die Wirksamkeit eines Antidepressivums, wird man sich nicht mit der Erkenntnis zufriedengeben wollen, dass sich die Werte eines bedeutenden Anteils der an der Prüfung teilnehmen-

14 Verzerrungen von Studienergebnissen

Strategische Ansätze zur Vermeidung von Verzerrungen

Klaus Dommisch

14.1 Klinische Studien: Interventionsstudien

Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen und nicht randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen

Moderne Medizin erhebt den Anspruch und gleichzeitig die Forderung, evidenzbasiert zu sein. Das bedeutet, dass Entscheidungen zu medizinischen Behandlungsverfahren patientenorientiert getroffen werden sollen und die Entscheidungen, so weit wie möglich, auf der Grundlage von empirisch nachgewiesener Wirksamkeit beruhen sollen.

Klinische Prüfungen sind neben den Patienterwartungen und den Präferenzen sowie neben dem Arzt mit seiner klinischen Expertise, seinen Erfahrungen und seiner Empathie einer der Grundpfeiler für die evidenzbasierte Medizin.

Klinische Prüfungen sind immer mit einer medizinischen Fragestellung verbunden. Die möglichst präzise Beantwortung dieser Fragestellung stellt das beabsichtigte Prüfungsziel dar.

In der Realität der Durchführung einer klinischen Prüfung kommt es in unterschiedlicher Häufigkeit zu Abweichungen bei dem nach dem Prüfprotokoll vorgesehenen Behandlungsverlauf (Beispiele: Der Patient nimmt das Medikament nicht so ein wie vorgegeben oder die Therapie wird abgebrochen oder es müssen zusätzliche Medikamente bzw. Notfallmedikamente bei dem Prüfungsteilnehmer eingesetzt werden.). Der unter Abweichungen vom idealen, ungestörten Behandlungsablauf ermittelte Behandlungseffekt besitzt nur eine eingeschränkte Aussagefähigkeit.

Selbstverständlich besteht bei der Auswertung der erhobenen Daten die Möglichkeit, Untergruppen bei den untersuchten Prüfungsteilnehmern zu bilden (z. B. mit und ohne zusätzliche Medikation), um damit dem Studienziel näher zu kommen.

Einen systematischen Ansatz im Umgang mit auftretenden Problemen bei der Durchführung von klinischen Studien/klinischen Prüfungen bietet das Estimands-Konzept [3,8].

Der Estimand ist eine systematische Beschreibung des Behandlungseffektes, der zur Beantwortung des Studienziels in der Studie quantifiziert werden soll.

Der Estimand setzt sich aus 5 Attributen zusammen:

- Treatment (Beschreibung der zu untersuchenden Behandlung)
- Population (Art des Patientenkollektivs)
- Variable (Messgröße anhand derer die Behandlung beurteilt wird – Endpunkt)
- Population-Level Summary (Art der Zusammenfassung der patientenindividuellen Endpunkte für den Gruppenvergleich)
- Handhabung von Intercurrent Events (ICEs)

Als Intercurrent Events (ICEs) werden Ereignisse bezeichnet, die nach Behandlungsbeginn innerhalb einer klinischen Prüfung auftreten und/oder die Interpretierbarkeit der Prüfungsergebnisse beeinflussen.

ICEs sind nicht an das Prüfprotokoll gebunden (z. B. Beendigung der Studienteilnahme wegen Unverträglichkeit oder sich beim Studienteilnehmer zeigender toxischer Reaktionen).

Weiterhin können ICEs auch Daten produzieren, die bei der Auswertung der Prüfergebnisse nicht nutzbar sind oder dass ein Prüfergebnis gar nicht erst zustande kommt (z. B. Versterben des Prüfungsteilnehmers).

Dabei gilt es zu beachten, dass ICEs nicht fehlende oder verloren gegangene Erhebungsdaten (welche auch theoretisch vorhanden und von Nutzen gewesen wären) bedeuten.

Angemerkt muss auch werden, dass es keine für alle klinischen Prüfungen gültige und vollständige Auflistung von relevanten ICEs geben kann.

ICEs hängen immer von der Art der klinischen Prüfung und der jeweils konkreten Prüfungssituation ab [2,4,12,13,18,19].

Im Mittelpunkt des Estimands-Konzepts steht die Auseinandersetzung mit möglichen ICEs und mit deren Umgang.

Beispiele für Strategien des Estimands-Konzepts:

- Treatment Policy: Bei der Treatment-Policy-Strategie wird das ICE ignoriert. Beobachtete Werte des Endpunktes (Variable) gehen als solche in die Auswertung mit ein, unabhängig davon, ob das ICE zuvor aufgetreten ist oder nicht.
- Hypothetical: Die Hypothetical-Strategie beurteilt den Behandlungseffekt in einem hypothetischen Szenario, in dem das beobachtete ICE nicht stattgefunden hätte. Werte, die nach Auftreten eines ICE beobachtet werden, gehen nicht als solche in die Auswertung mit ein, sondern es werden geeignete statistische Verfahren (z. B. Imputation, Zensierung) gewählt, um den Behandlungseffekt abzuschätzen, den man ohne das Auftreten des ICE beobachtet hätte.

- **Composit Variable:** Die Composit-Variable-Strategie betrachtet das ICE als eine Informationsquelle und integriert dieses in die Definition des Endpunktes. Damit entsteht ein kombinierter Endpunkt (Composit Endpoint).
- **While on Treatment:** Bei der While-on-Treatment-Strategie ist der Behandlungseffekt zum Eintrittszeitpunkt des ICE von Interesse, d. h., der Behandlungseffekt wird nur bis unmittelbar vor Eintritt des ICE betrachtet.
- **Intention to Treat (ITT):** In einer Intention-to-Treat-Analyse werden alle randomisierten Patienten in der Gruppe berücksichtigt, in der sie randomisiert wurden, unabhängig davon, was danach passiert, also welche Behandlung sie tatsächlich erhalten haben.
- **Per Protocol:** In einer Per-Protocol-Analyse werden alle Patienten berücksichtigt, die die Studie protokollmäßig absolviert haben.

Selbstverständlich finden sich in den allermeisten wissenschaftlichen Prüfprotokollen von bisher durchgeführten klinischen Prüfungen Festlegungen zu Verfahrensweisen bei dem Auftreten von ICEs.

Dabei wurden zumeist ICEs, welche nach Behandlungsbeginn auftraten, entweder der Gruppe Intention-to-Treat oder der Gruppe Per-Protocol zugeordnet.

Verzerrungen bei den Studienergebnissen können dann entstehen, wenn ICE-bedingte Protokollverletzungen im Zusammenhang mit der Behandlung vorliegen und dieser Umstand zur ungleichen Gruppenverteilung führt [6].

Per-Protocol-Analysen lassen sich nicht sinnvoll in einem Estimand wiedergeben und werden deshalb vornehmlich untergeordnet als ergänzende Analyse genutzt [14].

Die klinische Behandlungsroutine wird durch eine Intention-to-Treat-Analyse, bei der alle randomisierten Patienten berücksichtigt werden, am besten widerspiegelt. Bei einer entsprechenden Auswertung der dabei gewonnenen Daten werden jedoch situationsbezogene Effekte, die bei einer Behandlung auftreten können, nicht oder nur unzureichend bewertet [15].

Auch bei den Hypothetical-, While-on-Treatment- und Composit-Strategien des Estimands-Konzeptes werden alle für die entsprechende klinische Prüfung randomisierten Patienten berücksichtigt. Diese Strategien sind aber mit einer Vorgabe verbunden, wie mit jedem einzelnen ICE umzugehen ist [9].

Das Estimands-Konzept beinhaltet eine genaue und systematische Beschreibung der Behandlungseffekte und die Verwendung der dabei genutzten Terminologie in den Prüfprotokollen und in Publikationen von Ergebnissen klinischer Prüfungen. Dies führt in der praktischen Medizin zu einem besseren Verständnis der Prüfungsergebnisse.

14.1.1 Estimands-Konzept bei der Initiierung und Durchführung von klinischen Prüfungen

Zunächst muss möglichst präzise die medizinische Fragestellung formuliert werden, an der sich der Estimand ausrichten muss.

Autorenverzeichnis

Dr. Norbert Clemens, MD CPI FACRP
Clemens Medical Consulting
Markgräfler Str. 8
69126 Heidelberg
nclemens@email.de

Dr. Bruno Dietrich
Str. 52 85D
13125 Berlin
bruno.dietrich@web.de

Prof. Dr. Klaus Dommisch
Isardamm 91d
82538 Geretsried
k.dommisch@googlemail.com

Dr. Doris Greiling
Forschungsdock CRO GmbH
Auftragsforschungsinstitut
Hauptstr. 86 c
25462 Rellingen
doris.greiling@forschungsdock.de

Dr. Charlotte Herrlinger
CTA-H Consulting Training Audits
Dr. Herrlinger
Mühlalstr. 75
90766 Fürth
charlotte.herrlinger@gmx.de

Dr. med. Dipl. Inf. Susanne Kienzle-Horn
SCRATCH Pharmacovigilance GmbH
Schlossstr. 25
35510 Butzbach
s.kienzle@scratch-pv.com

Dr. Christoph Ortland
Forschungsdock CRO GmbH
Auftragsforschungsinstitut
Hauptstr. 86 c
25462 Rellingen
christoph.ortland@forschungsdock.de

Dr. Bianca Scholz
SCRATCH Pharmacovigilance
GmbH & Co. KG
Consulting & Project Management
Erlenhauptstr. 14
64625 Bensheim
scholz@scholzpharma.com

Dr. Andreas Völp, Dipl. Psych.
psy consult scientific services
Am Hirschpark 1
22587 Hamburg
andreas.voelp@psy-consult.de

Sachverzeichnis

α -Adjustierung	408	- therapeutische	390
α -Akkumulation	407	Äquivalenzschranke	390
α -Fehler	399, 403, 404, 407	Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen	239
α -Risiko	408, 412, 412	Archivierung	418
100%-Check	336	- essenzielle Dokumente	97
χ^2 -Test	405	- Langzeit-, elektronische	418
Ablaufdiagramm	188	- Master File	111
Abschlusstest-Prozedur	408	- Patienteneinverständniserklärung	205
Abteilungs-Audit	341	Area under the Curve (AUC)	33
ADaM	417	arithmetisches Mittel	401
adaptiv-dynamische Randomisierung	395	Arzneimittel	
adaptives Design	399	- gentechnisch veränderter Organismus	122
adaptives Studiendesign	398	- gentechnisches	125
Addendum, integriertes		- mit ionisierenden Strahlen behandelte	116
- ICH E6(R2)	70	- radioaktive	116
ADME	35	Arzneimittelbegriff	112
Administrative Change	94, 202	Arzneimittelgesetz (AMG)	112, 277, 427
Adverse Drug Reaction (ADR)	285	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	274, 277
Adverse Event (AE)	284	Arzneimittelprüfrichtlinien	120
AE		Arzneimittelsicherheit	213, 216, 284
- Mängel bei der Dokumentation	296	- Prüfpräparat	83
AKEK	239, 307	Arzneimittelwirkung	
Akzeptanzgrenze	421	- schwerwiegende und unerwartete	98
Akzeptanzkriterium	425	- unerwünschte	285
All-Treated-Kollektiv	396	Arzt-Patienten-Gespräche	263
alpha-Korrektur	192	ATC-Klassifikation	424
Alternativhypothese	402, 404	AUC	33
Amendment	201	Audit	87, 330, 339
AMG	112, 427, 444	- Abteilungs-	341
AMRadV	117	- Bericht	87
Analphabeten	96	- Dokumenten-	341
Analyse		- For-Cause-	342
- explorative	405	- In-House-	341
- statistische	414	- In-Prozess-	340
Analyse-Population	395, 426	- On-Site-	341
Analyseplan	411	- Post-Prozess-	340
- statistischer	398, 425	- Projekt-	340
Analysis Data Model	417	- System-	340
Analysis Meeting		- Zentrums-	341
- [Blind]	425	- Zertifikat	88
Anatomical Therapeutic Chemical Classification	424	Audit Trail	89, 418, 419
Änderung		Auditplanung, risikobasierte	361
- essenzielle	94	Aufbewahrungsdauer	
Angemessenheitsbeschluss		- Daten	429
- Europäische Kommission	429	Aufbewahrungsfrist	90
Antidot	32	Aufklärung	147
anwendungsbegleitende Datenerhebung	276	- Prüfungsteilnehmer	123
anwendungsbegleitende Datenerhebungen	274	Auftragsforschungsinstitut	177, 414
Anwendungsbeobachtung	49, 140, 381	Auftragsverarbeiter	429
Anwendungsbeobachtungen (AWB)	273	Augenschein-Validität	386
Äquivalenz	389	Auswasch-Phase	387
- Behandlung	397	Auswertungsbesprechung	425
- Bio-	390		

Auswertungskollektiv	395, 397	Clinically-Evaluable-Kollektiv	397
Auswertungsprogramm		Close-of-Database	426
– Software	414	Close-out Visit	306, 314, 317
Authentifizierung	418	Closed Testing Procedure	408
Authorisation List	86, 215	Co-Sponsoring	255
Autorisierung		Codierung	423
– Daten	418	Collider	438, 439, 440, 441, 442, 443
Baseline-adaptive Randomisierung	395	Common Technical Document (CTD)	41
BDSG	153, 428	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)	288
Bedenkzeit	96	Comparative Effectiveness Research	264
Befragung		Comparator	39
– gezielte	196	Compliance	88
beglaubigte Kopie	71	– Patient	224
Behandlung		Composit-Strategien	435
– Äquivalenz	397	Composite Endpoints	384
– Nichtunterlegenheit	397	computergestützte Systeme	
– Überlegenheit	397	– Validierung	71
Behandlungsarm	399	Computerized Systems	
Behandlungseffekt	410, 412	– Validation	71
Benannte Stelle (NB)	449	Computersysteme	
Beobachtungsstudie	437, 441	– Validierung	346
beschleunigtes Zulassungsverfahren	274	Conditional Approval	41
Bewertungsbericht, klinischer	454	Conditional Marketing Authorisation	41
BfArM	26, 142	Confounder	438, 440, 441
Bias	391, 392, 399, 408, 420	Confounding	438, 439, 440, 441
Bioäquivalenz	390	Content Validity	386
Bioäquivalenz-Prüfung	27, 34, 35	Contract Research Organisation	245
Biomarker	27, 272	Coordinating Investigator	188
Biometrie	380	CRA	241, 302, 303, 304, 305, 307, 308, 310, 312, 313, 314, 316, 317
Biostatistik	400	CRF	97, 207
Bioverfügbarkeit	380	– Papier-	208, 419
– relative	33	CRF-Tracking	417, 420
Bioverfügbarkeits-Prüfung	33	CRO	177, 414
Blended Learning	240	Crossover-Design	33, 34, 387, 405, 406
Blockrandomisierung	225, 394	CTD	41
Bonferroni-Holm-Korrektur	408	CTIS	103, 244
Bundesamt für Strahlenschutz (BfS)	117, 265	CTMS	245
Bundesärztekammer	239	CTR	444
Bundesdatenschutzgesetz	153, 428	Data Cleaning	422
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	142, 277, 283	Data Management	179
Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)	278	Data Monitoring Committee	393
Bundesministerium für Gesundheit (BMG)	278	Data Review Meeting	
Bundesoberbehörde		– [Blind]	425
– Zuständigkeit	142	Data Safety Monitoring Board (DSMB)	32, 201, 393
Bußgeldvorschriften	142	Database-Lock	426
CAPA	304	Daten	
Carry-over-Effekt	388	– Aufbewahrungsdauer	429
Case Record Form	97, 207, 291	– Autorisierung	418
Case Report Form (CRF)	97, 207, 291	– intervallskalierte	406
CDISC	417, 427	– nominalskalierte	405
Certified Copy	71	– ordinalskalierte	406
Challenge Agent	218	– personenbezogene	66
Chi-Quadrat-Test	405	Datenbank	416
CIOMS Working Group VI	286	– Hard-Lock	426
CIPS	456	– Soft-Lock	426
Clinical Data Interchange Standards Consortium	417	Datenbank-Abschluss	426
Clinical Development Plan (CDP)	455	Datenbank-Audit	425
Clinical Evaluation Plan (CEP)	454	Datenerfassung	416, 419
Clinical Evaluation Report (CER)	454	Datenmanagement	379, 380
Clinical Research Associate	241, 302	– klinisches	415
Clinical Trials Information System	103	Datenmanagementplan	416
		Datenminimierung	429

Datenmonitoring		- Datenverarbeitung	428
- Komitee	399	- informierte	66
Datenqualität	385	- nach vorheriger Aufklärung	66, 72, 206
Datensäuberung	422	Einwilligungserklärung	
Datenschutz	72, 128, 208, 335, 427	- Datenschutz	428
- Einwilligungserklärung	428	- Prüfungsteilnehmer	95
Datenschutz-Folgenabschätzung	159, 430	EK	65, 72
Datenschutz-Grundverordnung	153, 427	Elderlies	27, 33
Datenschutzbeauftragter	157, 429	Electronic Case Report Form	416
Datenschutzkonferenz	159	Electronic Data Capture	417
Datenüberwachungskomitee		Electronic Patient Reported Outcome	417, 419
- unabhängiges	79	elektronische Datenverarbeitung	88
Datenvalidierungsplan	416	EMA	274, 275, 283
Datenverarbeitung		EMA Scientific Advice	26
- Einwilligung	428	Entblindung	98, 225, 290, 393, 398, 399, 426
- elektronische	88	- IVRS	227
Deklaration von Helsinki	62	- IWRS	227
Delegation Log	215	- Prüfpräparat	82
Design		- zentrale	227
- adaptives	399	- zu Meldezwecken	290
- Crossover-	405, 406	ePEN-Methode	209
- Messwiederholungs-	405, 406	ePRO	417, 419
- Parallelgruppen-	405, 406	Erwartungseffekt	381, 391, 392, 399
Deskriptivstatistik	401	essenzielle Änderung	94
Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)	278	essenzielle Dokumente	
Development Safety Update Reports (DSUR)	186, 296	- Archivierung	97
Development-Plan	26	Estimand	408, 411, 433, 434, 435, 436
DIN EN ISO 14155	239	Estimands-Konzept	433
Directed Acyclic Graphs, DAG	438, 441	Ethik-Kommission	65, 72, 125
Direktive	60	- Registrierungsverfahren	126
DMP	416	- Zusammensetzung	74
Dokumentation		Ethnizität	273
- elektronische	417	Etikettierung	219
Dokumentationsbogen		eTMF	210
- papierbasierter	417	EU-Direktive 2001/20/EG	100
Dokumenten-Audit	341	EU-Portal	23, 116
Doppelblind-Studie	391	EU-Verordnung	61
- randomisierte	395	EUDAMED	449
Dosisfindungs-Prüfung	44	EudraCT-Datenbank	101, 231
Dosisfindungsstudie	383	EudraVigilance	294
Double-Dummy-Technik	218, 391	Europäische Kommission	
Drug Accountability	95, 222, 313, 315, 316	- Angemessenheitsbeschluss	429
DS-GVO	153, 427	European Clinical Trials Database	101
DSFA	159, 430	evidenzbasierte Medizin	433
DSK	159	evidenzbasierte Verwendung	24
DSMB	32	Expectedness	288
DSUR	186, 296	Experiment	381
DVP	416	explorative Analyse	405
Eckdatenkontrolle	336	explorative Studie	382
eCRF	209, 291, 416, 417, 422	Face Validity	386
eCRF-System	420, 422	Fall-Kontroll-Studie	51, 437
ECRIN	351	Fallzahl	397, 398, 399, 400, 412
EDC	417	Fallzahlberechnung	39
EDC-System	418, 420, 421	Fallzahlplanung	412
Edit Check	416, 418, 422	Fallzahlschätzung	38
Effect	37	Falsifikation	402, 403
Effektschätzung	411	FDA	26, 244
Efficacy	37	FDA Guideline on Risk based Monitoring	350
Efficacy Guidelines	167	FDA-Guideline	69
Einfachblind-Studie	391	Feasibility-Studie	383
Einverständniserklärung		Fehler 1. Art	403
- schriftliche	96	Fehler 2. Art	404
Einwilligung	428	Fehlerniveau	404, 407
		Fehlverhalten	325

First-In-Human	29, 30, 30	Honorar	
– High-Risk-Substanzen	30	– Prüfer	80
First-in-Human-Prüfung	27, 81	HR	52
Flow Chart	188	Hypothese	382
Follow-up Report	296	– Alternativ-	402, 404,
Follow-up-Daten	270	– einseitige	403, 404
For-Cause-Audit	342	– Null-	402, 403, 404, 405
Fragestellung		– zweiseitige	403, 404
– wissenschaftliche	380	Hypothesen	399
Freigabezertifikat	118	– Prüfung	400
Full Analysis Set (FAS)	396	Hypothesen-Familie	408
GCP	69, 301, 303, 304, 305, 307, 308, 309, 310, 312, 313, 314	Hypothesen-Hierarchie	408
GCP-Aufbaukurs	240	Hypothesenprüfung	402, 403, 405
GCP-Auffrischkurs	240	Hypothetical	434, 435
GCP-Grundlagenkurs	240	IB	185
GCP-Prüferkurse	240	ICD	199
GCP-Update-Kurs	240	ICH E6 (R2)	301
GCP-Verordnung	151, 284	– ADDENDUM Step 5	70
GCP-Zertifikat	74	ICH GCP E6 (R2)	444
GDPR	153, 428	ICH GCP E6 (R2) Risk-based Quality Manage- ment	350
Geheimhaltungsabkommen	186	ICH Harmonised Tripartite Guideline	350
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	274	ICH Q9 Quality Risk Management	350, 362
General Data Protection Regulation	153, 428	ICH-GCP	
Generalized Linear Mixed Model	410	– Addendum	69
Generikum	34	– Definition	69
– Zulassung	119	– Guideline	69
genetische Besonderheiten	273	ICH-GCP-Guideline	176
Genotypisierung	198	ICH-GCP-Leitlinie E6 (R3)	415
Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV)	275	Identitätsdaten	428
Gesundheitsdaten	429	IDMC	79
– personenbezogene	428	IEC	72
GLMM	410	IIT	44, 185
GMP	72	IMP	217
Go-Entscheidung	37	IMPD	210
Go-/No-go-Entscheidung	37	Imputation	409
Good Clinical Practice	69	In-House-Audit	341
Good Manufacturing Practice	72	In-Prozess-Audit	340
Grundgesamtheit	382, 397, 400, 404, 406	Independent Data Monitoring Committee	79
– Patienten	386	Independent Ethics Committee	72
Gruppe		individualisierte Präzisionsmedizin	273
– parallele	406	Inferenzstatistik	400
gruppensequenzielles Verfahren	43	Informationsdaten	428
Guidance for the Investigator	187	Informed Consent	72, 95, 428
Guideline	60	– Ablauf	206
Guidelines		Informed-Consent-Formular	204
– Efficacy	167	Inhaber einer Marktzulassung (MAH)	275
– Multidisciplinary	170	Inhalts-Validität	386
– Quality	164	Initial Report	296
– Safety	169	Initiation Visit	309
Gute Klinische Praxis	69	Initiierung	309, 310, 316, 317
GVP-Module	284	Inspektion	129, 330, 342
Hard-Lock	426	Institut für komplementäre und integrative Medizin des Universitätsspitals Zürich	265
Häufigkeit		Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	276
– absolute	401	Institutional Review Board	72
– relative	401	Integrated Quality Risk Management Plan	365
Hauptprüfer	115, 239	Intention to Treat (ITT)	435
Hauptzielparameter	39, 40, 399	Intention-to-Treat-Prinzip (ITT)	395, 409
Hazard Ratio (HR)	52	Interactive Voice Response System (IVRS)	225, 395
Herstellerrisiko	404	Interactive Web Response System (IWRS)	225, 395
Herstellungserlaubnis	118	Interaktions-Prüfung	27
High-Risk-Substanzen	30, 32	Intercurrent Events (ICEs)	434
Hilfspräparat	105		

interindividueller Vergleich	387	Kollektiv	
interkurrente Ereignisse	411	– All-Treated-	396
International Classification of Diseases	199	– Auswertungs-	395, 397
Interpretation		– Clinically-Evaluable-	397
– Kausal-	387	– Per-Protocol(PP)-	396
Intervallskala	401	– Safety-	395
intervallskaliert		Kommunikation	257
– Daten	406	Konfidenzintervall	34, 405, 406, 412, 414
Intervention	411	konfirmatorische klinische Prüfung	402
interventionelle Prüfung	381	konfirmatorische Prüfung	39, 384, 404, 405, 407
intraindividueller Vergleich	388	konfirmatorische Studie	382, 409, 413
Investigational Medicinal Product	217	Konfundierung	388
Investigational Medicinal Product Dossier	210	kontrollierte Prüfungen (RCT)	261
Investigator		KPBV	122
– Coordinating	188	Krebsfrüherkennungs- und Registergesetz	
– Guidance	187	(KFRG)	270
Investigator File	214	Laborparameter	195
Investigator Initiated Trial (IIT)	44, 185	Langzeitarchivierung	
Investigator Led Trial	44	– elektronische	418
Investigator's Brochure	185	Last-Observation-Carried-Forward	410
Inzidenz-Ratio, standardisiertes (SIR)	52	Leiter der klinischen Prüfung	115
ionisierende Strahlung	117	Leitlinie	60
IRB	72	Leitlinienadhärenz	270
ISO 13485 (Qualitätssicherung)	450	Lernstudie	398
ISO 14155	349, 352, 353, 450, 354	Letter of Indemnification	80
ISO 14971 (Risikoanalyse)	450	Lieferantenqualifizierung	429
ITT	395	List of Responsibilities	215
IVRS	225, 395	LKP	115
– Entblindung	227	LOFC	410
IWRS	225, 395	Machbarkeitsstudie	248
– Entblindung	227	Mann-Whitney-U-Test	406
Kausalinterpretation	387	MAR	409
Kausalität	381	Maßnahmen	
Kausalzusammenhang	285	– technische und organisatorische (TOMs)	429
Kennwert	401	Matching Placebo	218
Kennzeichnung	117	maximal tolerierte Dosis (MTD)	30
KI-Verfahrensprozesse	273	Maximum	401
klinisch relevanter Effekt	412	MCAR	409
Klinische Bewertung (Anhang XIV, Teil A Abschn. 1)	454	MDCG	449
klinische Prüfung	23, 24, 114, 261, 262, 263, 264, 284, 380	MDR	239, 352, 445
– Datenschutz	427	MedDRA	295, 424
– Genehmigung	105, 121	Median	401
– konfirmatorische	402	Medical Device Regulation	239, 349
– Leiter	115	Medical Dictionary for Regulatory Activities	424
– minimalinterventionelle	23, 24, 43	Medical Need	41
– Phasen	25	Medical Writing	179, 245
– Statistik	400	Medizinprodukteverordnung 2017/745 (MDR)	447
– Unterbrechung	88, 99	Mehrfachtestung	399, 407
– Veröffentlichung der Ergebnisse	128	– Zielparameter	407
– vorzeitige Beendigung	88, 99	Messungen	380
Klinische Prüfung-Bewertungsverfahren-		Messwiederholung	406
Verordnung	122	Messwiederholungs-Design	405, 406
klinische Relevanz	383	Messzeitpunkt	194
klinische Studie	23, 24, 261	Microdosing	26
klinischer Bewertungsbericht	454	Minderjährige	96, 101
Klinischer Monitor	241	– Prüfungsteilnehmer	123
klinisches Datenmanagement	415	minimalinterventionelle klinische Prüfung	23, 24, 43
Koeffizient		Minimum	401
– Variations-	401	Minimum Criteria for Initial Expedited Reporting	294
Kohorten-Studie	52, 437	Misconduct	325
Koinzidenz	381	Missing At Random	409

Missing Completely At Random	409	Non-Compliance	323
Missing Not At Random	409	Non-Investigational Medicinal Product	218
Mixed Model for Repeated Measures	410	Note for Guidance	60
MMRM	410	Notfallcode	225
MNAR	409	Notfalldokument	392
Modul der Klinischen Prüfung (CIPS)	456	Notfälle	96, 124
Monitor	180	Notfallkuvert	225
– Quality Control	332	Nullhypothese	398, 402, 403, 404, 405, 407
Monitor, Klinischer	241, 301	Nutzen-Risiko-Bewertung	72, 187, 194
Monitoring	84, 87, 180, 322, 410, 420	Nutzen-Risiko-Verhältnis	115, 295
– Kombination aus Vor-Ort- und zentralem	85, 338	Objektivität	385
– Off-Site-	420	Odds Ratio (OR)	51
– On-site	303	Off-Site-Monitoring	420
– Remote	301, 302	On-site Monitoring	301, 302, 303
– Vor-Ort-	84, 338	On-Site-Audit	341
– zentrales	84, 338	Onkologie	261
Monitoring, klinisches	301	OnkoZert	262
Monitoring Manual	248	Operationalisierung	383
Monitoring Report	86	OR	51
Monitoring, risikobasiertes	302	Ordinalskala	401
Monitoring Visit	306, 311, 315	ordinalskaliert	406
Monitoring, zentralisiertes	301, 302	ordinalskalierte Daten	406
Monitoring-Mix	301, 302, 316, 317	Originaldatenverifizierung	97, 334
Monitoring-Plan	71, 84, 248, 301, 316, 416	Orphan Drugs	41
– risikobasierter	338	p-Wert	403, 405, 408, 413
Mortalität	272	PAES	54, 274, 275, 278, 282
Mortalitäts-Ratio, standardisiertes (SMR)	52	Papier-CRF	208
MPDG	447	Parallelgruppen-Design	38, 387, 405, 406
Multidisciplinary Guidelines	170	Parameter	
Multiple Dose Study (MD)	27, 28	– Hauptziel-	39, 40, 399
Multiple Imputation	410	– Nebenziel-	40
Multiple-Dose-Prüfung	27	– pharmakodynamische	36
multiples Testen	407	– pharmakokinetische	35
Multizenterstudie	397	– Prüf-	191
Musterberufsordnung	162	– Sicherheits-	194
Mustervertragsklauseln	322	– Surrogat-	384
Nachahmerpräparat	34	– Wirksamkeits-	192
Nahrungsergänzungsmittel		– Ziel-	382, 383
– Untersuchungen	54	– Ziel-, zusammengesetzte	384
nationale Gesetze	61	PASS	53, 274, 275, 278, 282, 283
Nationaler Krebsplan	270	Patient	
Nebenwirkung	115	– Compliance	224
– schwerwiegende	115	Patient Centers Outcomes Research Institut (PCORI)	265
– unerwartete	115	Patienten	
Nebenzielparameter	40	– Grundgesamtheit	386
New Approach Notified and Designated Organisations (NANDO)	451	Patientenakte	
nicht einwilligungsfähige Prüfungsteilnehmer	101	– Einträge	336
nichtinterventionelle klinische Studien (NIS)	274	Patientendaten	
nichtinterventionelle Studie (NIS)	23, 24, 48, 114, 140, 266, 293, 381	– personenbezogene	427
nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudie	133	Patientendaten, personenbezogene	
– angeordnete	134	– Pseudonymisierung	427
Nichtunterlegenheit	399	Patienteneinverständniserklärung	
– Behandlung	397	– Archivierung	205
Nichtunterlegenheitsschranke	390	Patientengut	
NIMP	218	– heterogenes	39
NIS	48, 381	– homogenes	38
No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)	30	Patienteninformation	204
No-go-Entscheidung	37	Patientenpopulation	319, 411
NOAEL	30	Patientenrisiko	404
Nominalskalen-Niveau	401	Pattern-Mixture-Modell	411
nominalskalierte Daten	405	Paul-Ehrlich-Institut (PEI))	142, 177
		PDF	418
		PEI	26, 142

Per Protocol	435	Programmierung	
Per-Protocol(PP)-Kollektiv	396	– statistische	414
Periodic Safety Update Report (PSUR)	42	Projekt-Audit	340
Periodischer Bericht über die Sicherheit	296	Projektmanager	241, 244
Personal		Proof-of-Concept-Prüfung	37
– qualifiziertes	78	Proof-of-Concept-Studie	383
Personen		Proof-of-Principle-Prüfung	37
– nicht einwilligungsfähige	67	Protocol	188
personenbezogene Daten	66	Protokollabweichungen	251
Perzentil	401	Prozentwerte	401
Phänotypisierung	198	Prüf-Design	
Pharmacovigilance		– adaptives	43
– Qualified Person	132	Prüfbogen	207
pharmakodynamische Parameter	36	Prüfer	115, 239, 286
pharmakodynamische Untersuchung	27	– Anleitungen	187
Pharmakogenetik	197	– Honorar	80
Pharmakokinetik	197	– Investigator File	214
Pharmakokinetik-Prüfung	27, 33, 35	– Prüfungsordner	214
– Elderlies	27	– Quality Control	331
– spezielle Populationen	27	– Ressourcen	92
pharmakokinetische Parameter	35	– Verantwortlichkeiten	91
Pharmakovigilanz		Prüfer-initiierte Prüfung	44, 185
– Stammdokumentation	116	Prüfer-initiierte Studie	44
– System	116, 130	Prüferinformation	185
Pharmakovigilanz-Risikobewertungskomitee		Prüfmedikation	86, 210, 217
(PRAC)	274	Prüfndner	
Phase 0	26	– Sponsor	209
Phase I	27	Prüfparameter	191
Phase II	37	Prüfplan	48, 188, 396, 400
Phase IIa	37	Prüfplanabweichung	304
Phase III	39	Prüfplanverletzung	425, 426
Phase IIIb	41	Prüfpräparat	81, 105, 250
Phase IV	41	– Arzneimittelsicherheit	83
Phase-0-Prüfung	25	– Herstellung	82
Phase-I-Prüfung	25, 191	– Kennzeichnung	82
Phase-II-Prüfung	25, 191	– Lieferung	83
Phase-III-Prüfung	25, 191	– Verblindung	82
Phase-III-Studie	128	– Verpackung	82
Phase-IV-Prüfung	25, 191	Prüfprotokoll	188
Pilot-Prüfung	37	Prüfung	
Pilotstudie	413	– interventionelle	381
– interne	398	– klinische	380
Pivotal Studies	39, 40	– konfirmatorische	39, 384, 404, 405, 407
Placebo		– Nichtunterlegenheit	389
– Matching	218	– Prüfer-initiierte	44
Plausibilitätskontrolle	416	– Überlegenheit	388
Plausibilitätsprüfung	418, 422, 423	Prüfungsordner	209
Play-The-Winner-Regel	395	– Prüfer	214
PMCF	449	Prüfungsteilnehmer	
Point Estimate	406	– Aufklärung	123
Population	434	– Einwilligungserklärung	95
– Analyse-	395	– minderjährige	101, 123
Post-Authorisation Efficacy Study (PAES)	54, 274, 275	– nicht einwilligungsfähige	101, 123
Post-Authorisation Safety Study (PASS)	53, 274	Prüfzentrum	397
Post Marketing Surveillance	52	Pseudonymisierung	208, 428
Post-Prozess-Audit	340	– personenbezogene Patientendaten	427
Power	404	PSUR	42
PRAC-Bewertungsberichte	275	PSUR-Repository	42
primäres Zielkriterium	402	psychoonkologische Betreuung	263
Principal Investigator	307, 308	Punktschätzer	406
Probanden	26, 29	Qualified Person for Pharmacovigilance	132
Probandenversicherung	230	qualifiziertes Personal	78
		Qualifizierung	415

Qualitätskennzahlen	361	Rezeptorstudien	31
Qualitätskontrolle	78, 304, 317, 414, 416	Richtlinie	60
Qualitätsmanagement		Risiko, relatives (RR)	52
– risikobasiert	76	risikobasierter Monitorigplan	338
– risikobasiertes	228, 328	Risikobasiertes Monitoring	302
Qualitätsmanagement, risikobasiertes	302	risikobasiertes Qualitätsmanagement	76, 228, 328
Qualitätsmanagementsystem	75	Risikoberichterstattung	330
Qualitätssicherung	78, 328, 424	Risikobewertung	329, 393
Qualitätssicherungsplan	339	Risikoidentifizierung	329
Quality Assurance	179, 330, 339	Risikokommunikation	329
Quality by Design	350, 363	Risikokontrolle	329
Quality by Design (Addendum ICH R2 Abschn. 2.13)	350	Risikomanagement	246, 253
Quality Control	330, 331	Risikomanagementplan	116
Quality Guidelines	164	Risikomanagementsystem	116
Quartil	401	Risikoprioritätszahl	254
Quelldaten	97	Risikoüberprüfung	329
Quelldatenabgleich	420	Risk Assessment and Categorization	365
Quelldokumente	301, 309	Root Cause Analysis	324
Query	422	Root-Cause-Analyse	325
Query Management	417	RR	52
Query-Prozess	416	Sachkundige Person	118
RACT	249	SAE	98
Radioaktive Arzneimittel	116	– Mängel bei der Dokumentation	296
radioaktive Stoffe	117	Safety Guidelines	169
Randomisation	224	Safety Management Plan	357
randomisierte klinische Studie (RCT)	275	Safety-Kollektiv	395
Randomisierung	98, 224, 393	SAP	425
– adaptiv-dynamische	395	Schadensersatz	160
– Baseline-adaptive	395	Schätzung	409
– Block-	225, 394	Schlüssel-Prüfung	39, 40
– Response-adaptive	395	schwerwiegend	287
– statische	393	schwerwiegend und unerwartete Arzneimittelwirkung	98
– stratifizierte	394	schwerwiegend und unerwartete unerwünschte Arzneimittelwirkung	
Randomisierungsliste	225	– Verdachtsfall	289
Randomisierungsverfahren	225	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	98, 287, 292
Randomisierungsverhältnis	399	Scientific Advice	40, 198
Rangskala	401	Scientific Advice (EMA)	26
Rationalskala	401	SDR	304, 305, 310, 312
RbQM	302	SDTM	417
Receptor Binding and Receptor Occupancy Studies	31	SDV	86, 304, 305, 310, 312, 316
Recht		Seamless Design	399
– supranationales	61	Self Evident Correction	422
Referenzmodell	246	Sensitivitätsanalyse	411
Regel		Sequenz-Effekt	387
– Play-The-Winner-	395	Serious	287
Register-Studie	52	Serious Adverse Event (SAE)	98, 287
Registerdaten	269, 270	Serious Breach	314, 325
Registrierungsverfahren		Severity	288
– Ethik-Kommission	126	Sicherheitsparameter	35, 194
Regularien	60	– Standard-	195
Regulation	61	Sicherheitsprofil	42
Rekonstitution	116	signifikant	412
Rekrutierungsquote		Signifikanz	403, 405
– adäquate	92	Signifikanztest	404, 407
Rekrutierungsschwierigkeiten	38	Single Dose Study (SD)	27, 28
Reliabilität	385	Single-Dose-Prüfung	27
Remote Data Entry	88	Site Management	303
Remote Monitoring	301, 302, 303, 304, 316	Site Qualification Visit	306, 320
Rescue Medication	218	Skalenniveau	401, 405
Response-adaptive Randomisierung	395	Soft-Lock	426
Response-Evaluation-Criteria- In-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien	265		

Software		Studienergebnis	
– Auswertungsprogramm	414	– verzerrtes	395
– Statistik, Makros	414	– Verzerrung	391
– statistische Analyse	414	Studienplanung	380, 382, 410
– validierte, qualifizierte	419	Studienteilnehmer	319
Sonstige klinische Prüfung	480	– Versicherung	122
SOP	176	Studienziel	383
Source Data Verification (SDV)	86, 334, 357, 420	Study Data Tabulation Model	417
Sponsor	115, 255, 286	Study Nurses	240, 264
– Prüfordner	209	Stufenplanbeauftragter	131
– Verantwortlichkeiten	75	Substantial Amendment	94, 97
Sponsor Oversight	245, 302, 380	supranationales Recht	61
Spontanbericht	195	Surrogatparameter	272, 384
Stakeholder Involvement	264, 265	SUSAR	98, 289, 294
Standard Operating Procedure	176	SUSAR-Meldung	
Standardabweichung	401	– Frist	294
Standardarbeitsanweisung	176	Suspected Unexpected Serious Adverse	
Startdosis	31	Reaction	98, 289
Statistical Analysis Plan	250	Synopsis	188
Statistik		System-Audit	340
– Deskriptiv-	400, 401	t-Test	
– Inferenz-	400	– abhängige Daten	406
– klinische Prüfung	400	– unabhängige Stichproben	406
Statistik-Software		Targeted Therapies	266
– Makros	414	Task Allocation List	215
statistische Analyse	414	Test	
statistische Programmierung	414	– Chi-Quadrat-	405
statistische Testverfahren	40	– Mann-Whitney-U-	406
statistische Verfahren		– Signifikanz-	407
– deskriptive	40	– t-, abhängige Daten	406
statistischer Analyseplan	398, 425	– t-, unabhängige Stichproben	406
statistischer Kennwert	411	– Wilcoxon-	406
statistisches Programm	414	Testen	
Stichprobe	381, 400, 406	– multiples	407
Stichproben, unabhängige		Teststärke	400, 403, 404, 409, 412
– t-Test	406	teststatistisches Verfahren	405
Stoffbegriff	113	Testung	
Stopping for Efficacy	398	– Mehrfach-	399, 407
Stopping for Futility	398	Testverfahren	412
Strafvorschriften	142	– statistische	40
Strahlenschutzverordnung	117	therapeutische Äquivalenz	390
Strahlung		Therapieoptimierungsstudie (TOP)	44, 261, 267
– ionisierende	117	TMF	201, 209, 414
stratifizierte Randomisierung	394	Todesfall	98
Studie		TOMs	429
– Doppelblind-	391	TPG	113
– Dosisfindungs-	383	TransCelerate	351
– Einfachblind-	391	Transplantationsgesetz	113
– explorative	382, 413	Treatment	434, 435
– extern valide	386	Treatment Policy	434
– Feasibility-	383	Trial Master File	201, 209, 245, 414
– hypothesenprüfende	412	Type I Error	403
– konfirmatorische	382, 409, 413	Type II Error	404
– Multizenter-	397	Überlebenszeit	272
– nichtinterventionelle	48, 140	Überlegenheit	399
– offene	391	– Behandlung	397
– Proof-of-Concept-	383	Überwachung	135
– Prüfer-initiierte	44	unabhängige wissenschaftliche Institution	
– randomisierte Doppelblind-	395	(UWI)	276
Studien Phase IV	275	Unbedenklichkeit	380
Studienassistenten	240	Unbedenklichkeitsstudie	53, 115
Studienbericht	89	– angeordnete nichtinterventionelle	134
Studiendesign		– nichtinterventionelle	133
– adaptives	398, 413	unerwartetes unerwünschtes Ereignis	288

unerwünschte Arzneimittelwirkung	285	Verpackung	222
– Verdachtsfall	289	– Prüfpräparat	82
unerwünschtes Ereignis	284, 291	Versicherung	80
Unterschrift		– Studienteilnehmer	122
– elektronische	418	– Wegeunfall-	80
Untersuchungen		Verteilung	
– Nahrungsergänzung	54	– geprüfter Daten	405
– Nahrungsergänzungsmittel	54	Vertrauensintervall	406
Urgent Safety Measures	295	Verwendbarkeit	
Ursache-Wirkungsbeziehung	380	– Verlängerung	221
User Acceptance Test	249	Verzerrung	392, 408, 409, 410
Validation		– Ergebnisse	399
– Computerized Systems	71	– Studienergebnis	391
Validierung	386, 415, 423	– systematische	410
– computergestützte Systeme	71	Vor-Ort-Monitoring	84, 338
– Computersysteme	346	vulnerable Gruppe	65
Validität	382, 386, 398	Wahrscheinlichkeit	405, 406
– Augenschein-	386	Wahrscheinlichkeitsaussage	400
– Inhalts-	386	Washout-Phase	387
– interne	386, 395	Wegeunfallversicherung	80
– Studienergebnisse	397	Weltärztebund	62
Variabilität		Wert	
– Daten	412	– fehlender	408, 410
Variable	434, 435, 436, 438, 440, 441	While-on-Treatment	435
– abhängige	381, 405	WHO-Causality Assessment	286
– unabhängige	381, 405, 406	WHO-Causality Assessment of	
Varianz	401, 413	Suspected Adverse Reactions	286
varianzanalytisches Verfahren	406	WHODrug Global	423
Variationskoeffizient	401	Wilcoxon-Test	406
Verblindung	391, 392, 393	Wirksamkeit	37, 380
– Prüfpräparat	82	Wirksamkeitsparameter	192
Verein Freiwillige Selbstkontrolle für die		– primäre	192
Arzneimittelindustrie e. V. (FSA)	268	– sekundäre	192
Verfahren		Wirkung	37
– gruppensequenzielles	43	wissenschaftliche Fragestellung	380
– teststatistisches	405	WMA	62
– varianzanalytisches	406	World Medical Association	62
Vergleich		zentrales Monitoring	84
– interindividueller	387	Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz	
– intraindividueller	388	bei Arzneimitteln und Medizinprodukten	451
Vergleichssubstanz		Zentrums-Audit	341
– aktive	39	Zertifizierungsbedingungen	262
Verhältnisskala	401	Zielkriterium	
Verifizierung		– primäres	402
– Originaldaten	97	Zielparameter	382, 383
Veröffentlichung		– zusammengesetzte	384
– Ergebnisse klinischer Prüfungen	128	ZLG	451
Verordnung (EU) Nr. 536/2014	102, 239, 244, 284, 349, 350, 370	Zulassung	
Verordnung (EU) Nr. 536/2014		– Generikum	119
Kap. 1 Art. 2 Nr. 31	350	Zulassungsdossier	41
Verordnung über radioaktive oder		Zweckbindung	429
mit ionisierenden Strahlen		Zwischenauswertung	43, 393, 398, 399, 400, 407
behandelte Arzneimittel	117		