

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Klinische Prüfungen</b>	<b>11</b>
Evidence Based Medicine (EBM)	11
Nachweis der Richtigkeit	11
Studientypen	11
Kommerzielle und akademische Studien	12
Kooperative Studien	12
Phasen der klinischen Arzneimittelprüfung	12
Bezeichnungen	13
Englische Fachausdrücke	14
Struktur des Manuskripts	14
Klinische Prüfungen als Herausforderung	14
<b>2. Regelwerke und Studiendokumente</b>	<b>15</b>
<b>2.1 Grundlagen</b>	<b>15</b>
Harmonisierung und Studienkultur	15
Deklaration von Helsinki	15
Good Clinical Practice (GCP), Gute Klinische Praxis	16
<b>2.2 EU Regelwerke</b>	<b>16</b>
Verordnungen, Richtlinien, Leitlinien	16
Richtlinie 2001/20/EG	17
Richtlinie 2005/28/EG	17
Eudralex	18
Richtlinie 2001/83/EG und Verordnung (EG) 726/2004	18
Europäische Arzneimittelbehörde	18
<b>2.3 Deutsche Regelwerke</b>	<b>18</b>
Arzneimittelgesetz (AMG)	18
GCP-Verordnung (GCP-V)	19
Medizinproduktegesetz (MPG)	19
<b>2.4 ICH Regelwerke</b>	<b>19</b>
International Conference on Harmonisation (ICH)	19
ICH Leitlinien (Guidelines)	20
ICH Bereich Efficacy (E)	20
Nicht-klinische Regelwerke	21
<b>2.5 Wichtige Studiendokumente</b>	<b>21</b>
Informed Consent	21
Studienspezifische Pläne	22
Standard-Verfahrensanweisungen (SOPs)	22
CONSORT-Statement	23

<b>3. Studieneinrichtungen</b>	<b>24</b>
Studie als „Körperschaft“	24
Sponsor	24
Contract Research Organisations (CROs)	24
Prüfer, Hauptprüfer	25
Leiter der klinischen Prüfung (LKP)	25
Behörden	25
Ethik-Kommissionen	26
Steering Committee	26
Zentrales Studiensekretariat	27
Einrichtungen für spezielle Untersuchungen	27
Zentrale Einrichtungen	27
Data Safety and Monitoring Committee (DSMC)	27
Endpoint-Committee	28
Einrichtungen für das Monitoring	29
Datenmanagement	29
Biometrie	29
Abteilung Qualitätssicherung (QS)	29
Prüfertreffen (Investigator Meetings)	30
<b>4. Studienplan (Prüfplan, Study Protocol)</b>	<b>31</b>
Was ist ein Studienplan?	31
1.) Bisheriger Wissensstand und Fragestellung	31
2.) Art der Studie	31
3.) Patientenselektion	32
4.) Aufnahmeverfahren und Gruppenzuteilung	32
5.) Definition der Behandlungsgruppen	33
6.) Definition der Zielgröße (Outcome)	33
7.) Begleitvariable, Störgrößen, Confounder	34
8.) Untersuchungsprogramm	34
9.) Maskierung der Therapiegruppen	36
10.) Drop-outs	37
11.) Fallzahl, Dauer und Aussagekraft der Studie	37
12.) Studienende	38
13.) Grundsätze der statistischen Auswertung	39
14.) Teilnehmer und Verantwortlichkeiten	39
15.) Satz von Erhebungsbogen	39
16.) Qualitätssichernde Maßnahmen	39
Zusammenfassung	39
Prüfplan-Amendments	39

<b>5. Datenerhebungsbogen (CRFs)</b>	<b>41</b>
Zentrale Bedeutung	41
Merkmalskatalog	41
Maßgeschneiderte Datenerhebungsbogen	42
Formularsatz	42
Gliederung des Formularsatzes	43
Datenerhebung	44
CRF als Checkliste	44
CRF als juristisches Dokument	44
Kopf und Fuß eines Formulars	44
Frage- und Merkmalstypen	44
Fehlende Angabe	45
Layout	46
Optimierung von Umfang versus Ausfüllzeit	46
Durchschreibesätze	46
Direkteingabe in den Computer (Remote Data Entry)	47
Case Book	47
Satz, Druck, Verteilung der Formulare	47
Entwicklung der Formulare	48
Zeitpunkt der Entwicklung	48
Probelauf der Formulare	48
Formularänderungen bei laufender Studie	49
Falldokumentation	49
Beispiele für Formulare	49
<b>6. Qualitätssicherung (Quality Assurance)</b>	<b>57</b>
Vollständige Dokumentation und Nachprüfbarkeit	57
Standard-Verfahrensanweisungen (SOPs)	57
Protokollierung der Tätigkeit der Studienorgane	58
Qualitätslenkung, Quality Control (QC)	58
Unabhängiges Monitoring	59
Datenmanagement	59
Auditing	59
Zertifizierung	59
<b>7. Arzneimittelsicherheit</b>	<b>61</b>
Unbedenklichkeit (Verträglichkeit und Sicherheit)	61
Unerwünschtes Ereignis (UE), Adverse Event (AE)	61
Nebenwirkung (NW), Adverse Reaction (AR)	61
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUEs)	62
Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs)	62
Data Safety and Monitoring Committee	63
Jährlicher Sicherheitsbericht	63

<b>8. Patientenidentifikation, Patientenaufnahme und Randomisation</b>	<b>64</b>
Studieninterne Patientenidentifikation	64
Pseudonymisierung der Patienten	64
Einsichtsrecht in Krankenakten	64
Keine unnötigen Daten erheben	65
Initialen	65
Dokumentation der Aufnahme eines Patienten	66
Randomisationsplan	66
Dokumentation jeder Randomisierung	66
Concealment der Randomisation	67
Zentrale – dezentrale Randomisation	67
Gewährleistung der Maskierung	67
Notfallumschläge	68
<b>9. Monitoring</b>	<b>69</b>
Zweck und Grundsatz des Monitorings	69
Monitoringplan	69
Initiierungsbesuch beim Prüfer	69
Regelmäßige Monitorbesuche	69
Einhaltung des Prüfplans	70
Dokumentation der Aufnahme und der Randomisierung	70
Verifikation der Studienpatienten	70
Source Data Verification	70
Überwachung des Rekrutierungstempos	70
Unerwünschte Ereignisse (UE), Adverse Events (AEs)	71
Überprüfung des Studienmaterials	71
Prüferordner	71
Datenkontrolle beim Prüfer (On-site Check)	72
Datenkontrolle im Büro (In-house Check)	72
Datenkorrektur	72
Notwendigkeit von CRF-Änderungen	73
Notwendigkeit von Amendments zum Studienplan	73
Verdacht auf Missachtung des Studienplans	73
Organisation des Monitorings	74
Schulung der Monitore	74
Bedeutung und Kosten des Monitorings	74

<b>10. Datenmanagement und Studiendatenbank</b>	<b>75</b>
Data Management Plan	75
Datenerfassungsmasken	75
Codieren	76
Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)	76
Verschlüsselung	77
Handhabung von Freitexten	77
Datenerfassung (Dateneingabe, Data Entry)	77
Datenerfassungsfehler	77
Zweiteingabe	77
Datenvergleich und Korrektur	78
Scannen der Erhebungsbogen und maschinelles Lesen	78
Plausibilitätsprüfungen	78
Ausdrucken und Korrekturlesen der Daten	79
Datensicherung	79
Zugangskontrolle und Verantwortlichkeiten	79
Personal des Datenmanagements	80
Struktur der Studiendatenbank	80
Schließen der Datenbank und Datenfreigabe	81
Hinterlegen der Datenbank	81
<b>11. Vorbereitung der Auswertung</b>	<b>82</b>
Drop-outs (unvollständige Behandlung, Incomplete Treatment)	82
Unvollständige Beobachtung (Incomplete Observation)	82
Verletzungen des Studienplans (Protocol Violations)	83
Fehlende Werte (Missing Values)	83
Auswertungskollektive (Sets of Patients)	83
Safety-Analysis (SA) Set of Patients	84
Full-Analysis (FA) Set of Patients	84
Per Protocol (PP) Set of Patients	84
Ersetzen fehlender Werte (Imputation)	85
Last-Observation-Carried-Forward (LOCF)	85
Schlechtester Wert (Worst Observation)	86
Auswertung beobachteter Patienten	86
Sensitivitätsanalyse	86
Blinded Data Review Meeting	86
Abgeleitete Daten (Derived Data Sets)	87
<b>12. Auswertung, Bericht und Publikation</b>	<b>88</b>
Demaskierung (Entblindung)	88
Statistische Auswertung und biometrischer Bericht	88
Medizinische Bewertung	89
Integrierter Bericht	89
CONSORT-Statement	90
Publication Bias	90
Zulassungsdossier	91

<b>13. Studiendokumente und Archivierung</b>	<b>92</b>
Prüferordner (Investigator's File)	92
Trial Master File (TMF)	92
Wesentlichen Dokumente (Essential Documents)	93
EU GCP Directive 2005/28/EG	93
<b>14. Software</b>	<b>94</b>
Bedeutung	94
Electronic Records nach 21 CFR Part 11	94
Erstellung der Datenerhebungsbogen	94
Studiendatenbank	94
Datenerfassung	95
Einscannen der Erhebungsbogen	95
Plausibilitätskontrollen	95
Erstellen von Queries	95
Datenkorrekturprogramme	96
Integrierte Systeme	96
Statistische Auswertung	96
Einheitliches Datenformat (CDISC)	97
<b>15. Diskussion</b>	<b>98</b>
Nutzen der Studiendokumentation	98
Aufwand und Kosten der Dokumentation	98
Welche Datenqualität reicht aus?	98
Grenzen der Beweisbarkeit eines Einzelbefundes	99
Alternativen zur perfekten Datenqualität	99
Publikation des Studienplans	99
Studie als „Kunstwerk“	100
<b>16. WWW-Adressen und Literaturhinweise</b>	<b>101</b>
Organisationen	101
Gesetze, Regelwerke, Ordnungssysteme, Verzeichnisse	103
Software für Klinische Studien	105
Literatur	106
<b>Danke !</b>	<b>112</b>
<b>Sachwortregister</b>	<b>113</b>