

# Inhalt

<b>Geleitwort von Prof. Dr. med. Thomas D. Bethke .....</b>	<b>10</b>
<b>Vorwort der Herausgeber und Dank an die Co-Autoren .....</b>	<b>12</b>
<b>Hinweis: Dokumente zum kostenlosen Download .....</b>	<b>14</b>
<b>1 Einführung in die Thematik</b>	
<b>1.1 Phasen der Arzneimittelentwicklung .....</b>	<b>15</b>
1.1.1 Substanzfindung und -optimierung .....	16
1.1.2 Präklinische Entwicklung .....	16
1.1.3 Toxikologie .....	17
1.1.4 Mutagenität .....	19
1.1.5 Reproduktionstoxikologie / Teratogenität .....	20
1.1.6 Kanzerogenität .....	20
1.1.7 Festlegung der Dosis zur Erstanwendung .....	20
1.1.8 Weitere präklinische Untersuchungen .....	21
<b>1.2 Klinische Entwicklung .....</b>	<b>22</b>
1.2.1 Phase I .....	22
1.2.2 Phase II .....	26
1.2.3 Phase III .....	27
1.2.4 Alternative Entwicklungskonzepte .....	27
1.2.5 Zulassung .....	29
<b>1.3 Studien nach der Zulassung .....</b>	<b>30</b>
1.3.1 Phase IV .....	30
1.3.2 Nicht-interventionelle Prüfung .....	30
1.3.3 Nicht-kommerzielle klinische Prüfungen .....	31
1.3.4 Therapieoptimierungs-Studien (TOS), Investigator Initiated Trials (IT) .....	32
1.3.5 Therapiever such .....	32
<b>1.4 Durchführung klinischer Studien .....</b>	<b>33</b>
<b>1.5 Pharmakovigilanz .....</b>	<b>34</b>
1.5.1 Pharmakovigilanz-Systeme .....	35
1.5.2 Pharmakovigilanz in der EU .....	36
1.5.3 WHO Programme for International Drug Monitoring .....	36
1.5.4 Maßnahmen zur Risikoabwehr .....	36
<b>1.6 Good Clinical Practice .....</b>	<b>36</b>

## 2 Klinische Prüfung: Angewandte Good Clinical Practice

<b>2.1</b>	<b>Vorbereitung der klinischen Prüfung</b> .....	38
2.1.1	Kontaktaufnahme / Site Selection Visit.....	38
2.1.2	Vertragliche Regelungen.....	40
2.1.3	Studienteam.....	41
2.1.4	Studienunterlagen.....	49
2.1.5	Studienmedikation – Prüfpräparat .....	57
2.1.6	Weitere Studienmaterialien .....	61
2.1.7	Investigator Site File.....	61
2.1.8	Ethik-Votum .....	62
2.1.9	Meldung bei der Landesbehörde nach § 67 AMG.....	63
2.1.10	Rekrutierung und Werbung.....	63
2.1.11	Ablaufplanung.....	64
<b>2.2</b>	<b>Durchführung der klinischen Prüfung</b> .....	66
2.2.1	Aufklärung und Einwilligung .....	66
2.2.2	Aufklärung über die Probandenversicherung .....	68
2.2.3	Aufklärung über den Datenschutz.....	69
2.2.4	Datenschutz und Verschwiegenheit.....	70
2.2.5	Screening.....	71
2.2.6	Behandlung und Betreuung.....	72
2.2.7	Labor .....	72
2.2.8	Verabreichung der Prüfmedikation .....	76
2.2.9	Unerwünschte Ereignisse – Adverse Events .....	77
2.2.10	Vorbereitung von Monitoring, Audit und Inspektion.....	83
2.2.11	Studienabbruch .....	83
2.2.12	Maßnahmen am Ende der klinischen Prüfung.....	84
2.2.13	Close-out.....	85
2.2.14	Archivierung.....	85
<b>2.3</b>	<b>Sponsor</b> .....	87
2.3.1	Prüfpräparate .....	89
2.3.2	Auswahl des Prüfers / der Prüfzentren.....	90
2.3.3	Versicherung.....	91
2.3.4	Anzeigen und Genehmigungen.....	92
2.3.5	Dokumentations- und Meldepflichten des Sponsors .....	94
2.3.6	Monitoring .....	95
2.3.7	Problemfelder.....	99
<b>2.4</b>	<b>Dokumentation</b> .....	101
2.4.1	Trial Master File.....	101
2.4.2	Archivierung.....	102

<b>2.5</b>	<b>Qualitätsmanagement</b> .....	103
2.5.1	Auditoren .....	105
2.5.2	Audits .....	106
<b>2.6</b>	<b>Aufklärung bei klinischen Prüfungen (Michael Kölch)</b> .....	107
2.6.1	Aufklärung und Informed Consent .....	107
2.6.2	Aufklärung von Minderjährigen und ihren Eltern .....	109
2.6.3	Regelungen .....	110
2.6.4	Assent .....	111
2.6.5	Generelles zur Aufklärung Minderjähriger .....	112
2.6.6	Inhalt der Aufklärung bei Minderjährigen .....	112
2.6.7	Art der Aufklärung bei Minderjährigen .....	114
2.6.8	Überprüfung des Verständnisses .....	114
2.6.9	Strukturierung der Aufklärung bei Minderjährigen .....	115
2.6.10	Dokumentation der Aufklärung .....	115
2.6.11	Literatur .....	120
<b>2.7</b>	<b>Netzwerke für Studienpraxen</b> .....	120
2.7.1	Background .....	120
2.7.2	Grundlagen bei der Etablierung .....	121
2.7.3	Rechtsformen .....	122
2.7.4	Voraussetzungen bei den Studienpraxen .....	130
2.7.5	Vorteile für Praxis und Patienten .....	132
2.7.6	Aufgaben des Sponsors .....	132
2.7.7	Rolle einer Site Management Organisation .....	133
2.7.8	Weiterführende Literatur .....	133

### 3 Behörden und Ethik-Kommissionen

<b>3.1</b>	<b>Bundesoberbehörden (BOB)</b> .....	134
<b>3.2</b>	<b>Zuständige Behörden (Aufsichtsbehörden)</b> .....	134
<b>3.3</b>	<b>Ethik-Kommissionen</b> .....	135
<b>3.4</b>	<b>Genehmigungsverfahren / Anzeigepflichten</b> .....	135
3.4.1	Grundzüge des Bewertungsverfahrens durch eine Ethik-Kommission .....	137
3.4.2	Grundzüge des Genehmigungsverfahrens durch eine BOB .....	138
3.4.3	Nachrangige Genehmigungen .....	139
3.4.4	Anzeigepflicht bei der zuständigen Aufsichtsbehörde .....	139

<b>3.5</b>	<b>Inspektionen</b> .....	141
3.5.1	Inspektionen durch Länderbehörden.....	141
3.5.2	Inspektionen durch eine BOB .....	142
3.5.3	Inspektionen der US Food and Drug Administration (FDA).....	143
<b>3.6</b>	<b>Freiwilliges Harmonisierungsverfahren für klinische Prüfungen in Europa (VHP)</b> .....	146
3.6.1	Ablauf des VHP .....	146

## 4 Kinderarzneimittel

<b>4.1</b>	<b>Regulatorisches Umfeld in der EU</b> .....	149
<b>4.2</b>	<b>Pädiatrieausschuss</b> .....	150
<b>4.3</b>	<b>Pädiatrisches Prüfkonzept</b> .....	151
<b>4.4</b>	<b>Änderung eines pädiatrischen Prüfkonzepts</b> .....	152
<b>4.5</b>	<b>Zurückstellungen</b> .....	152
<b>4.6</b>	<b>Freistellungen</b> .....	153
<b>4.7</b>	<b>Klinische Prüfungen in der Pädiatrie</b> .....	153
4.7.1	Studienplanung.....	154
4.7.2	Ethik-Kommission .....	155
4.7.3	Aufklärung und Einwilligung .....	155
<b>4.8</b>	<b>Zulassungsverfahren und Bonusse</b> .....	156
<b>4.9</b>	<b>Pharmakovigilanz</b> .....	158
<b>4.10</b>	<b>Verbundene Rechtsakte</b> .....	159
<b>4.11</b>	<b>Kommission des BfArM für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche</b> .....	159

## 5 Grundzüge der biometrischen Statistik

<b>5.1</b>	<b>Deskriptive Statistik</b> .....	162
5.1.1	Population, Stichprobe .....	162
5.1.2	Arithmetisches Mittel.....	163
5.1.3	Median.....	164
5.1.4	Spannweite (Range) .....	166
5.1.5	Streuemaße .....	166
5.1.6	Standardabweichung .....	166
5.1.7	Varianz.....	168
5.1.8	Standardfehler .....	168

5.1.9	Perzentile / Quartile.....	168
<b>5.2</b>	<b>Analytische Statistik</b> .....	170
5.2.1	Grundverständnis der konfirmatorischen Statistik .....	171
5.2.2	Hypothesen und statistische Testverfahren .....	173
5.2.3	Varianzanalyse – ANOVA .....	176
<b>5.3</b>	<b>Grundlagen der Fallzahlschätzung</b> .....	176
<b>5.4</b>	<b>Studiendesign</b> .....	178
5.4.1	Interindividuelle Vergleiche .....	178
5.4.2	Intraindividuelle Vergleiche .....	178
5.4.3	Sonderformen von Gruppenvergleichen.....	179
5.4.4	Verblindung .....	181
<b>5.5</b>	<b>Randomisierung</b> .....	182
5.5.1	Einleitung.....	182
5.5.2	Blockrandomisierung .....	183
5.5.3	Stratifizierte Randomisierung .....	184
5.5.4	Einhaltung des Randomisierungsschemas.....	185
<b>5.6</b>	<b>Statistische Verzerrung (Bias)</b> .....	185

## 6 Klinische Prüfungen in Österreich

<b>6.1</b>	<b>Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG)</b> .....	188
<b>6.2</b>	<b>Österreichische Arzneimittelagentur (AGES PharmMed)</b> .....	189
<b>6.3</b>	<b>Arzneimittelbeirat</b> .....	190
<b>6.4</b>	<b>Gesetzliche Grundlagen für die Durchführung klinischer Prüfungen</b> .....	191

## 7 Klinische Prüfungen in der Schweiz

<b>7.1</b>	<b>Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic)</b> .....	192
<b>7.2</b>	<b>Klinische Prüfungen</b> .....	192
<b>7.3</b>	<b>Heilmittelgesetz</b> .....	192
<b>7.4</b>	<b>Verordnung über klinische Versuche mit Heilmitteln</b> .....	193
<b>7.5</b>	<b>Internationale Richtlinien</b> .....	193
<b>7.6</b>	<b>Notifikationsdossier für klinische Versuche</b> .....	193

<b>7.7</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>196</b>
7.7.1	Grundlagen .....	196
7.7.2	Verfahren .....	196

## Anhang

<b>I. Ausgewählte Abkürzungen .....</b>	<b>198</b>
<b>II. Nützliche Links .....</b>	<b>207</b>
Behörden .....	207
Verbände und Gesellschaften .....	207
Medizinische Suchmaschinen und Suchmaschinen-Pools .....	209
Literatur .....	209
<b>III. Weiterführendes Schrifttum .....</b>	<b>210</b>
<b>IV. Nationale und internationale Regelwerke .....</b>	<b>211</b>
National .....	211
Ethik-Kommissionen .....	213
International (Europa) .....	213
International .....	215
ICH .....	215
FDA .....	215
<b>V. Multiple Choice Fragen zum Inhalt des Buches .....</b>	<b>216</b>
Kapitel 1 .....	216
Kapitel 2 .....	218
Kapitel 3 .....	222
Kapitel 4 .....	223
Kapitel 5 .....	225
Lösungen .....	227
<b>VI. Muster-SOPs und Checklisten .....</b>	<b>228</b>
Vorwort .....	234
SOP 00: Master-SOP .....	235
SOP 01: Planung und Organisation einer klinischen Prüfung .....	239
SOP 02: Studienteam – Verantwortungsbereiche .....	246
SOP 03: Studienordner .....	250
SOP 04: Prüferverträge .....	254
SOP 05: Prüferinformation / Investigator Brochure .....	256
SOP 06: Prüfplan .....	258
SOP 07: Änderungen des Prüfplans .....	267

SOP 08: Prüfbogen / Case Report Form .....	270
SOP 09: Schätzung der zur Verfügung stehenden Patienten .....	274
SOP 10: Antragstellung, Genehmigungsverfahren – Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission .....	278
SOP 11: Versicherungsschutz .....	292
SOP 12: Audit und Inspektion .....	294
SOP 13: Labor .....	297
SOP 14: Rekrutierung .....	300
SOP 15: Aufklärung und Einwilligung .....	302
SOP 16: Studienmedikation .....	306
SOP 17: Unerwünschte Ereignisse .....	309
SOP 18: Abschlussbericht einer klinischen Prüfung .....	316
SOP 19: Data/Work Sheets .....	321
SOP 20: Archivierung .....	323
<b>Stichwortverzeichnis .....</b>	<b>326</b>