

Monitoring und Management klinischer Studien

gemäß ICH-GCP, AMG, MPG und EU-Regularien

Vorbereitung und Studiendurchführung durch Sponsor/
CRO/Monitor und Prüfärzte/Prüfzentren sowie Biometrie

Ein Handbuch für die Praxis

5. Auflage

Reinhild Eberhardt und Charlotte Herrlinger

Mit Gastbeiträgen von Michael Nagel und Andreas Völp



EDITIO CANTOR VERLAG AULENDORF

Inhalt

Geleitwort	20
Zu den Verfassern	22
Zu den Gastautoren	23
Danksagungen	24
Einführung	25

1 Die klinische Prüfung 27

Charlotte Herrlinger

1.1	Definition „Klinische Prüfung“	27
1.2	Phasen der klinischen Prüfung	28
1.3	Abgrenzung der klinischen Prüfung zu anderen wissenschaftlichen Untersuchungen	49
	Literatur	52
	Kerndokumente	52

2 Wichtige Bestimmungen und Regularien 54

Charlotte Herrlinger

2.1	Einführung	54
2.2	Deklaration von Helsinki	56
2.3	ICH-GCP-Guideline	59
2.4	EU-Direktive	84
2.5	Arzneimittelgesetz (AMG)	86
2.6	GCP-Verordnung	102
2.7	Bundesdatenschutzgesetz (BDSG)	104
2.8	Musterberufsordnung	106
2.9	Internationale Regularien der ICH	108
	Literatur	111
	Kerndokumente	112

3 Vorbereitung einer klinischen Prüfung 114

Charlotte Herrlinger

3.1	Studiendokumente	114
3.2	Studienmedikation	157
3.3	Randomisierung und Entblindung	164
3.4	Personen und Institutionen, die die Studie durchführen und kontrollieren	168
3.5	Regulatorische Voraussetzungen vor Beginn einer klinischen Prüfung	169
	Literatur	188
	Kerndokumente	189

4 Prüfarzte und Prüfzentren in Praxis und Klinik 190

Reinhild Eberhardt

	Vorbemerkung	190
4.1	Zeitplanung bis Studienstart	190
4.2	Auswahl von Prüfern/Investigator Selection	191
4.3.	Rekrutierung von Studienteilnehmern	211
4.4	Studienteam des Prüfers, Kommunikation und Delegation	219
4.5	Genehmigungen von Prüfarzt/Prüfstelle durch EK, Anforderungen	223
	Literatur	228
	Kerndokumente	229

5 Studiendurchführung und Monitoring 231

Reinhild Eberhardt

	Vorbemerkung	231
5.1	Übersicht der Monitor-Aufgaben	232

5.2	Monitoring in der Prüfstelle	235
5.3	Regelmäßiges Monitoring während der Studie und Monitoring-Reports.....	241
5.4	„In-house-Arbeiten“ des Monitors/CRA	270
5.5	Ordnungsgemäßer Gebrauch der Prüfpräparate/ Drug Accountability durch Monitor und Prüfzentrum.....	277
5.6	Management von (multinationalen) Multizenterstudien und Outsourcing.....	281
5.7	Studienabschluss und Archivierung	292
5.8.	Clinical Data Management.....	297
Literatur	301

6 Problemmanagement bei Prüfstellen und Monitoren/CRA 303

Reinhild Eberhardt

Vorbemerkung	303
6.1 „Flaschenhals“ Patientenrekrutierung	303
6.2 Prüfplan-Problempunkte und Checkliste	304
6.3 Schwierigkeiten in der Prüfstelle.....	305
6.4 Mangelnde Compliance von Studienteilnehmern	306
6.5 Fehlerhafte CRF/Drop-out.....	307
6.6 Fehlverhalten bei Prüfern/Betrug in klinischen Prüfungen	308
Literatur	310

7 Kostenaspekte – Budgetierung von Studien und Prüferhonorare 311

Reinhild Eberhardt

Vorbemerkung	311
7.1 Kosten im Rahmen klinischer Studien	311
7.2 Kosten-Nutzen-Analysen/Pharmakoökonomie/ Wirtschaftlichkeitsbewertung	315
Literatur	316

8 Qualifikationen des Monitors und des Prüfers 317

Reinhild Eberhardt

Vorbemerkung	317
8.1 Monitor-Qualifikation	317
8.2 Monitor-Ausbildung	318
8.3 Weiterbildung von Monitor, Prüferarzt und Studienteam	319
Literatur	320

9 Arzneimittelsicherheit in der klinischen Prüfung 321

Charlotte Herrlinger

9.1 Definitionen	321
9.2 Beurteilung von unerwünschten Ereignissen bzw. Arzneimittelwirkungen	324
9.3 Dokumentations- und Meldeverpflichtungen in Deutschland	328
9.4 Dokumentations- und Meldeverpflichtungen außerhalb Deutschlands	336
9.5 Mängel bei der Dokumentation von AE und SAE	337
Literatur	339
Kerndokumente	339

10 Qualitätssicherung in der klinischen Prüfung 341

Charlotte Herrlinger

10.1 Definitionen	341
10.2 Durchführung der Qualitätssicherung	342
10.3 Weitere Qualitätssicherungsmaßnahmen	354
Literatur	355
Kerndokumente	355

11 Grundlagen der statistischen Planung und Auswertung klinischer Studien **356**

Gastbeitrag von Andreas Völp

11.1	Wozu klinische Studien?	356
11.2	Grundprinzipien der Studienplanung	359
11.3	Grundlagen der Biostatistik	373
	Literatur	385
	Kerndokumente	385

12 Medizinprodukte: Gesetzliche Grundlagen und Monitoring klinischer Prüfungen **387**

Gastbeitrag von Michael Nagel

12.1	Vorbemerkung	387
12.2	Medizinprodukt oder Arzneimittel	388
12.3	Gesetzliche Grundlagen	392
12.4	Normen und MEDDEV-Dokumente	396
12.5	Zulassung von Medizinprodukten	398
12.6	Klinische Prüfungen mit Medizinprodukten	401
12.7	Praktische Aspekte und Regularien bei der klinischen Prüfung mit Medizinprodukten	404
	Literatur	413
	Kerndokumente	413

	Abkürzungen	415
--	--------------------------	-----

	Glossar	419
--	----------------------	-----

	Sachwortverzeichnis	433
--	----------------------------------	-----

Die Regularien für klinische Studien gemäß AMG/MPG in Deutschland und in der EU (einschl. der Anforderungen an die Statistik) sind überaus komplex, und die praktische Umsetzung bei Sponsor/CRO und Prüfstelle erfordert nicht nur „Kennen“, sondern vor allem „Können“.

In bewährter Weise ist auch die aktualisierte und bzgl. Prüfärzten/Prüfzentren deutlich erweiterte 5. Auflage ein Leitfaden und Nachschlagewerk zugleich für Planung, Genehmigungsverfahren, Durchführung durch Prüfärzte/Studienteam, Monitoring sowie Projektmanagement für monozentrische und multizentrische sowie multinationale Studien.

Das Buch behandelt aktuelle Problemfelder und „Stolpersteine“ bei der praktischen Umsetzung der aktuellen Regularien bei Studienvorbereitung und Durchführung in den Zentren und zeigt Lösungsmöglichkeiten auf.

Dabei bieten die Autoren aufgrund ihrer vielseitigen Studienerfahrungen seit Gültigkeit von ICH-GCP, der 12. bis 15. AMG-Novelle inkl. GCP-Verordnung sowie der neuen, 4. MPG-Novelle zahlreiche Tipps *aus der Praxis für die Praxis* an.

Den erfahrenen Leser unterstützt dieses Handbuch in der Optimierung der Vorbereitung und effizienten Durchführung klinischer Studien inkl. Rekrutierung von Studienteilnehmern und hilft mit wertvollen praktischen Vorgehensweisen, Zeit und Kosten zu sparen.

„Einsteiger“ in die klinische Prüfung oder Leser aus dem Umfeld erhalten einen strukturierten Überblick über alle aktuellen Aspekte.

ISBN 978-3-87193-389-9

