

DR. RER. NAT. ALI-REZA WALADKHANI
PROF. DR. MED. MICHAEL R. CLEMENS

Durchführung klinischer Studien mit Arzneimitteln



Eine theoretische
und praktische Anleitung

Durchführung klinischer Studien mit Arzneimitteln
Eine theoretische und praktische Anleitung

DR. RER. NAT. ALI-REZA WALADKHANI
PROF. DR. MICHAEL R. CLEMENS

Durchführung klinischer Studien mit Arzneimitteln

Eine theoretische
und praktische Anleitung

*Mit freundlicher Unterstützung
der Firma Roche Pharma AG.*

Impressum

Dr. rer. nat. Ali-Reza Waladkhani
Medical and Nutrition Consulting
Internet: www.studienkoordination.de
E-Mail: waladkhani@nutricons.de

Prof. Dr. Michael R. Clemens
Krankenanstalt Mutterhaus der Borromäerinnen e.V. Trier
E-Mail: clemens@nutricons.de

© Dr. rer. nat. Ali-Reza Waladkhani, 2006

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Gestaltung:	Günter Vanecek, Gusterath
Techn. Realisation:	Andreas Zieglmayer, Trier
Druck:	Druckerei Laub GmbH, Elztal-Dallau
Weiterverarbeitung:	Buchbinderei Schwind GmbH, Trier-Irsch

ISBN-10: 3-00-018986-6 / ISBN-13: 978-3-00-018986-9

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Arzneimittelentwicklung im Labor	4
2.1	IDENTIFIZIERUNG NEUER SUBSTANZEN	4
2.2	METHODEN FÜR DIE FORSCHUNG IM LABOR	4
2.2.1	<i>Tierversuche</i>	5
2.2.2	<i>Zellkulturen</i>	5
2.2.3	<i>Isolierte Organe</i>	6
2.2.4	<i>Isolierte Gewebeschnitte</i>	6
2.2.5	<i>Bakterien und Pilze</i>	6
2.2.6	<i>Computermodelle</i>	6
2.3	TOXIKOLOGIE	7
2.3.1	<i>Geno-Toxizität</i>	8
2.3.2	<i>Kanzerogene Wirkung</i>	8
2.3.3	<i>Reproduktions- und Entwicklungstoxizität</i>	8
2.3.4	<i>Lokale Verträglichkeit</i>	9
2.3.5	<i>Bestimmung der Umweltbestimmungen</i>	9
2.4	PHARMAKOKINETIK	9
2.4.1	<i>Absorption</i>	11
2.4.2	<i>Medikamentenverteilung</i>	11
2.4.3	<i>Verteilung</i>	12
2.4.4	<i>Stoffwechsel</i>	12
2.4.5	<i>Eliminierung</i>	12
2.4.6	<i>Ernährungsstatus und Medikamente</i>	13
2.4.7	<i>Sicherheitspharmakologie</i>	13
2.5	PHARMAKODYNAMIK	13
2.5.1	<i>Dosis-Wirkungs-Beziehungen</i>	14
2.5.2	<i>Einfluss des Körpergewichts auf die Dosis</i>	16
2.5.3	<i>Individuelle Unterschiede der Wirkung</i>	16
2.5.4	<i>Pathologische Veränderungen</i>	17

2.5.5	<i>Toleranz</i>	17
2.5.6	<i>Physiologische Wirkung des Pharmakons</i>	17
3	Humane Versuche	19
3.1	PHASE I STUDIEN	20
3.2	PHASE II STUDIEN	21
3.3	PHASE III STUDIEN	21
3.4	PHASE IV STUDIEN	22
3.5	ANWENDUNGSBEOBACHTUNG	22
3.6	ARZNEIMITTELVERORDNUNGSSTUDIEN	24
3.7	THERAPIEOPTIMIERUNGSSTUDIEN	24
4	Off-Label Einsatz von Medikamenten	25
5	Praktischer Ablauf der klinischen Prüfung	26
5.1	BEGINN DER KLINISCHEN STUDIE	26
5.1.1	<i>Bestimmung des Leiters der klinischen Prüfung</i>	26
5.1.2	<i>Selektion klinischer Zentren</i>	27
5.1.3	<i>Beantragung einer EudraCT-Nummer</i>	28
5.1.4	<i>Antrag zur Bewertung bei der Ethikkommission</i>	32
5.1.5	<i>Antrag auf Genehmigung bei der Bundesoberbehörde</i> .	35
5.1.6	<i>Anzeige der klinischen Prüfung</i>	36
5.1.7	<i>Fristen zum Beginn der klinischen Prüfung</i>	36
5.2	VERLAUF DER KLINISCHEN PRÜFUNG	36
5.2.1	<i>Initiierung des Prüfzentrums</i>	37
5.2.2	<i>Patientenaufnahme in klinische Prüfung</i>	38
5.2.3	<i>Datenerhebung durch Prüfzentrum</i>	38
5.2.4	<i>Datenweitergabe an Sponsor</i>	38
5.2.5	<i>Monitoring der erhobenen Daten</i>	38
5.2.6	<i>Amendment</i>	39
5.2.7	<i>Auditieren des Prüfzentrums</i>	40
5.2.8	<i>Fristen im Verlauf der klinischen Prüfung</i>	40
5.3	ENDE DER KLINISCHEN PRÜFUNG	41

5.3.1	<i>Auswertung und Darstellung der Ergebnisse</i>	41
5.3.2	<i>Studienabbruch</i>	41
5.3.3	<i>Ende der klinischen Prüfung</i>	42
5.3.4	<i>Studienbericht</i>	42
5.3.5	<i>Abschluss der klinischen Prüfung im Prüfzentrum</i>	42
5.3.6	<i>Fristen zum Ende der klinischen Prüfung</i>	43
6	Rechtliche Voraussetzung	44
6.1	ARZNEIMITTELPRÜFRICHTLINIEN	45
6.2	PHARMAKOLOGISCH TOXIKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN	45
6.3	NUTZEN-RISIKO-BEWERTUNG	46
6.4	VERSUCHSPERSON	46
6.4.1	<i>Gesunde Probanden</i>	46
6.4.2	<i>Kranke Probanden</i>	46
6.4.3	<i>Minderjährige Probanden</i>	47
6.4.4	<i>Ältere Probanden</i>	47
6.4.5	<i>Strafgefangene als Probanden</i>	48
6.4.6	<i>Personen in psychiatrischer Einrichtung als Probanden</i>	48
6.5	BEWERTUNG DURCH ETHIKKOMMISSION	48
6.6	GENEHMIGUNG DURCH BUNDES OBERBEHÖRDE	49
6.7	RÜCKNAHME, WIDERRUF UND RUHEN DER GENEHMIGUNG	50
6.8	ANZEIGE DER KLINISCHEN PRÜFUNG	50
6.9	ÜBERWACHUNG DER KLINISCHEN PRÜFUNG	51
6.10	ZULASSUNG DES ARZNEIMITTELS DURCH BUNDES OBERBEHÖRDE	52
6.11	MELDUNG VON NEBENWIRKUNGEN	52
6.12	DURCHFÜHRUNG DER ÜBERWACHUNG	52
6.13	DULDUNG UND MITWIRKUNGSPFLICHT	53
6.14	ALLGEMEINE ANZEIGEPFLICHT	53
6.15	DATENBANKGESTÜTZTES INFORMATIONSSYSTEM	54
6.16	MITTEILUNGS- UND UNTERRICHTUNGSPFLICHTEN	54
7	Leitlinien zu GCP	55
7.1	ICH-GCP-GUIDELINES (GRUNDSÄTZE)	55

7.2	GCP-RECHTSVERORDNUNG NACH AMG	56
7.2.1	<i>Allgemeine Vorschriften</i>	56
7.2.2	<i>Anforderungen an Prüfpräparate</i>	57
7.2.3	<i>Bewertung durch die Ethikkommission und Genehmigung durch die Bundesoberbehörde</i>	58
7.2.4	<i>Pharmakovigilanz, Datenbank und Überwachung</i>	61
7.2.5	<i>Übergangs- und Schlussbestimmungen</i>	63
8	Ethikkommission	64
8.1	ENTSTEHUNG DER ETHIKKOMMISSION	64
8.2	AUFGABEN DER ETHIKKOMMISSION IN DER KLINISCHEN FORSCHUNG	66
8.3	ARBEITSWEISE DER ETHIKKOMMISSION	66
8.4	ZUSAMMENSETZUNG DER ETHIKKOMMISSION	67
8.5	VERPFLICHTUNGEN DER ETHIKKOMMISSION	68
8.6	ANTRAG AN ETHIKKOMMISSION	68
8.6.1	<i>Modul 1</i>	71
8.6.2	<i>Modul 2</i>	72
8.7	PROZESS DER BEWERTUNG DURCH ETHIKKOMMISSION	72
8.8	MELDEPFLICHTEN GEGENÜBER ETHIKKOMMISSION	73
9	Zulassung der Arzneimittel	76
9.1	GESETZLICHE GRUNDLAGE FÜR DIE ZULASSUNG VON ARZNEIMITTELN	77
9.1.1	<i>Zulassungspflicht</i>	77
9.1.2	<i>Zulassungsunterlagen</i>	78
9.1.3	<i>Sachverständigengutachten</i>	79
9.1.4	<i>Entscheidung für die Zulassung</i>	79
9.1.5	<i>Vorprüfung</i>	79
9.1.6	<i>Fristen für die Erteilung einer Zulassung</i>	80
9.1.7	<i>Anzeigepflicht und Neuzulassung</i>	80
9.1.8	<i>Rücknahme, Widerruf und Ruhen der Zulassung</i>	80
9.1.9	<i>Erlöschen einer Zulassung</i>	81
9.1.10	<i>Staatliche Chargenprüfung</i>	81
9.1.11	<i>Kosten</i>	82

9.1.12	<i>Zulassungen von Arzneimitteln aus anderen Staaten</i>	82
9.1.13	<i>Compassionate Use Programme</i>	82
9.2	ZULASSUNGSBEHÖRDEN IN DEUTSCHLAND	82
9.2.1	<i>Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)</i>	83
9.2.2	<i>Bundesamt für Sera und Impfstoffe (Paul-Ehrlich-Institut)</i>	83
9.2.3	<i>Zulassungsbehörde in der EU</i>	85
9.2.4	<i>Zulassungsbehörde in den USA</i>	85
10	Überwachungsbehörden	86
10.1	AHNDUNG DER VERSTÖSSE	86
11	Deklaration von Helsinki	88
11.1	EINLEITUNG	88
11.2	ALLGEMEINE GRUNDSÄTZE MEDIZINISCHER FORSCHUNG	89
11.3	BESONDERE GRUNDSÄTZE MEDIZINISCHER FORSCHUNG	92
12	Studienprotokoll (Prüfplan)	94
12.1	ZUSTIMMUNG ZUM PRÜFPLAN	96
12.2	STUDIENKURZFASSUNG	96
12.3	EINLEITUNG UND WISSENSCHAFTLICHE BEGRÜNDUNG	96
12.4	ZIEL DER KLINISCHEN PRÜFUNG	97
12.5	PATIENTENKOLLEKTIV	97
12.6	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	97
12.7	STUDIENMEDIKATION	97
12.8	STUDIENABLAUF	98
12.9	DOSISANPASSUNG UND KRITERIEN ZUM ABRUCH	98
12.10	DATENANALYSE UND STATISTISCHE BESONDERHEITEN	98
13	Schriftliche Patienten-/Probandeninformation	99
14	Schriftliche Einwilligungserklärung	103

15	Versicherung der Probanden	106
16	Datenschutz in der klinischen Prüfung	107
16.1	DATENSCHUTZGESETZE	108
16.2	DATENSCHUTZGESETZE IN DER FORSCHUNG	109
16.3	DATENSCHUTZ UND PATIENTENDATEN	109
16.4	DATENSCHUTZREGELUNG IM ARZNEIMITTELGESETZ	110
16.5	AUFZEICHNUNG VON PATIENTENDATEN BEIM PRÜFARZT	110
16.6	BERUFSORDNUNG DER ÄRZTE ZUM DATENSCHUTZ	111
17	Beteiligte Personen an einer klinischen Prüfung	113
17.1	SPONSOR	113
17.2	LEITER DER KLINISCHEN PRÜFUNG	114
17.3	PRINCIPAL INVESTIGATOR	115
17.4	CO-INVESTIGATOR	115
17.5	STUDIENKOORDINATOR	115
17.6	STUDIENASSISTENT/STUDY NURSE	116
17.7	BERUFSORDNUNG DER ÄRZTE ZUR FORSCHUNG	116
18	Finanzierung der klinischen Prüfung	117
18.1	HONORIERUNG DER PRÜFÄRZTE	117
18.2	OFFENLEGUNG FINANZIELLER INTERESSEN	118
18.3	HONORIERUNG DER PATIENTEN	119
18.4	KOORDINIERUNGSSTELLEN FÜR KLINISCHE STUDIEN	120
18.5	ZEITBEDARF DER ARZNEIMITTELENTWICKLUNG	120
19	Unterlagen für klinische Prüfung	121
19.1	TRIAL MASTER FILE	121
19.2	PRÜFARZTORDNER	122
19.2.1	<i>Inhaltsverzeichnis</i>	122
19.2.2	<i>Prüfplan</i>	122
19.2.3	<i>Investigator Broschüre</i>	122

19.2.4	<i>Blanko Patientenaufklärung und Einverständniserklärung</i>	123
19.2.5	<i>Patienten Screening-Log</i>	123
19.2.6	<i>Patientenidentifikationsliste</i>	123
19.2.7	<i>Unterschiedene Patienteneinverständniserklärung</i>	123
19.2.8	<i>Verträge</i>	123
19.2.9	<i>Bewertung der Ethikkommission</i>	123
19.2.10	<i>Genehmigung der Bundesoberbehörde</i>	124
19.2.11	<i>Anzeige beim Regierungspräsidium</i>	124
19.2.12	<i>Versicherungspolice</i>	124
19.2.13	<i>Verwendungsnachweis der Studienmedikation</i>	124
19.2.14	<i>Korrespondenz Allgemein</i>	124
19.2.15	<i>Laborreferenzwerte</i>	124
19.2.16	<i>Laborzertifikate</i>	125
19.2.17	<i>Lebensläufe der an der klinischen Prüfung beteiligten Personen</i>	125
19.2.18	<i>Verantwortlichkeitsliste</i>	125
19.2.19	<i>Dokumentationsbogen (Case Report Form, CRF)</i>	125
19.2.20	<i>Deklaration von Helsinki</i>	127
19.2.21	<i>ICH-GCP Guidelines</i>	127
20	Monitoring	128
20.1	MONITORING IM STUDIENVERLAUF	129
20.2	QUALIFIKATION DES MONITORS	131
20.3	AUFGABENGEBIET DER MONITORE	132
20.4	STANDARD ARBEITS ANWEISUNGEN (SOP)	133
20.5	MONITORBERICHT	134
21	Prüfmedikation	135
21.1	GOOD MANUFACTURING PRACTICE (GMP)	135
21.2	HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN	136
21.3	DOKUMENTATION DER HERSTELLUNGSVERFAHREN	137
21.3.1	<i>Herstellungsformel</i>	137

21.3.2	<i>Herstellungsverfahren</i>	137
21.3.3	<i>Inprozesskontrollen</i>	138
21.3.4	<i>Kontrolle der Ausgangsstoffe</i>	138
21.3.5	<i>Verpackungsmaterial</i>	139
21.3.6	<i>Wissenschaftliche Daten</i>	139
21.3.7	<i>Kontrolle der Zwischenprodukte</i>	139
21.3.8	<i>Kontrolle des Fertigproduktes</i>	139
21.3.9	<i>Haltbarkeit</i>	139
21.4	VERPACKUNGEN	140
21.5	EINFUHR DER PRÜFMEDIKATION	140
21.6	ZERTIFIKATE FÜR IMPORTIERTE ARZNEIMITTEL	141
21.7	LAGERUNG DER PRÜFMEDIKATION	141
21.8	RÜCKNAHME DER PRÜFMEDIKATION	142
21.9	DRUG DISPENSING LOG	142
21.10	VERABREICHUNGSWEGE DER MEDIKAMENTE	142
21.10.1	<i>Äußerliche Anwendung</i>	142
21.10.2	<i>Enterale Anwendung</i>	143
21.10.3	<i>Parenterale Anwendung</i>	143
21.11	BESCHRIFTUNG DER STUDIENMEDIKATION	144
21.12	DRUG ACCOUNTABILITY	146
22	Unerwünschte Ereignisse, UE (Adverse Events, AE)	147
22.1	PHARMAKOVIGILANZ	147
22.2	ANZEIGE VON NEBENWIRKUNGEN WÄHREND EINER KLINISCHEN PRÜFUNG	148
22.3	SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE	148
22.4	MELDEPFLICHTEN DES PRÜFERS ÜBER UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE ..	149
22.5	SUSPECTED UNEXPECTED SERIOUS ADVERSE REACTION (SUSAR)	150
22.6	MELDEPFLICHTEN DES SPONSORS ÜBER SUSAR	150
22.7	SPONSORPFLICHTEN ZU GENTECHNISCH VERÄNDERTEN SUBSTANZEN	152
22.8	TERMINE UND FRISTEN ZUM SICHERHEITSBERICHT	153
22.9	MITTEILUNGSPFLICHTEN DER BUNDESÖBERBEHÖRDE	153

23	Qualitätssicherung	154
23.1	PROJEKTPLANUNG UND UMSETZUNGSINSTRUMENTE	155
23.2	PATIENTEN-/PROBANDENBEZOGENE QUALITÄT	157
23.2.1	<i>Patientenbehandlungsspass</i>	157
23.2.2	<i>Patientenzufriedenheit</i>	157
23.2.3	<i>Erhebung der UE's vor jedem Therapiebeginn</i>	157
23.2.4	<i>Schematischer Ablauf der Studie</i>	158
23.2.5	<i>Kontaktperson</i>	158
23.3	STUDIENZENTRUMSBEZOGENE QUALITÄT	158
23.3.1	<i>Qualifikation des beteiligten Personals</i>	159
23.3.2	<i>Verwendete Diagnostikverfahren</i>	159
23.3.3	<i>Qualitätssicherung im Kliniklabor</i>	160
23.3.4	<i>Originaldaten</i>	160
23.3.5	<i>Bereitstellung der studienrelevanten Informationen</i>	161
23.3.6	<i>Zeitgerechte Dokumentation</i>	161
23.3.7	<i>Beantwortung der Rückfragen</i>	161
23.3.8	<i>Organisation der Patientenaufnahme</i>	162
23.4	SPONSORBEZOGENE QUALITÄT	162
23.4.1	<i>Datenvermittlung an den Sponsor</i>	163
23.4.2	<i>Überprüfung der Validität der erhobenen Daten</i>	164
23.4.3	<i>Qualität der erfassten Daten durch Monitoring</i>	164
23.4.4	<i>Qualifizierung des Monitors</i>	165
23.4.5	<i>Qualifizierung des Personals</i>	166
23.5	QUALITÄTSSICHERSTELLUNG DURCH AUDITS	166
23.5.1	<i>US amerikanische Überwachungsbehörde (FDA)</i>	168
23.5.2	<i>Europäische Überwachungsbehörden</i>	168
23.5.3	<i>Landesüberwachungsbehörde</i>	169
23.5.4	<i>Qualitätsanforderung der Zulassungsbehörde</i>	170
23.6	BETRUGSVERHALTEN BEI DER KLINISCHEN PRÜFUNG	170
23.7	ARZNEIMITTELSICHERHEIT	171
23.8	ZENTRALE ERFASSUNG DER ARZNEIMITTELNEBENWIRKUNGEN	172
23.9	ERFAHRUNGEN AUS EINER FDA-INSPEKTION	173

24 Praktischer Ablauf der klinischen Prüfung	176
24.1 REKRUTIEREN VON PATIENTEN	176
24.2 SCREENING	177
24.3 AUFKLÄRUNG DER PATIENTEN	177
24.4 PRAKTISCHER ABLAUF	179
24.5 AE-ERHEBUNG	180
24.6 BEGLEITMEDIKATION	180
24.7 PATIENTENAKTEN	180
24.8 QUERIES/DISCREPANCIES/RÜCKFRAGEN	181
24.9 WAIVER	181
24.10 AUSWERTUNG DER DATEN	182
24.11 KRITERIENVERLETZUNG	182
25 Prüfzentrum	183
25.1 PERSONALRESSOURCEN	183
25.2 APPARATIVE MÖGLICHKEITEN	183
25.3 RÄUMLICHE AUSSTATTUNG	184
25.4 KLINISCHE STUDIEN IM INTRANET	184
26 Fördernde Institutionen bei der Durchführung klinischer Prüfungen	185
26.1 DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT (DFG)	185
26.2 DEUTSCHE KREBSHILFE	185
26.3 DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT	186
26.4 EORTC	186
26.5 KRANKENKASSEN	186
27 Designs der klinischen Prüfungen	189
27.1 PLACEBOKONTROLLIERTE STUDIEN	190
27.2 EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN	191
27.3 OFFENE STUDIEN	191
27.4 VERBLINDETE STUDIEN	191
27.5 CROSS-OVER DESIGN	191

27.6	PARALLEL-DESIGN	191
27.7	SEQUENTIELLES DESIGN	192
27.8	RANDOMISIERUNG	192
27.9	RETROSPEKTIV	193
27.10	PROSPEKTIV	193
28	Biometrische Planung und Auswertung klinischer Prüfungen	194
28.1	ENTWICKLUNGSPLÄNE	195
28.2	BIASKONTROLLE	196
28.3	KONFIGURATION DER STUDIE	196
28.4	DATENERFASSUNG	196
28.5	STATISTISCHER ANALYSEPLAN	197
28.6	FALLZAHL	198
28.7	WAHRSCHEINLICHSRECHNUNG	199
28.8	MONITORING	200
	28.8.1 <i>Internes Monitoring</i>	200
	28.8.2 <i>Externes Monitoring</i>	200
	28.8.3 <i>Data and Safety Monitoring Board</i>	200
28.9	ZWISCHENAUSWERTUNG	200
28.10	AUSWERTUNG KLINISCHER STUDIEN	201
28.11	PROBLEMATIK VON SUBGRUPPENANALYSEN	202
28.12	ÜBERLEBENSZEITANALYSE	203
	28.12.1 <i>Kaplan-Meier-Überlebenskurven</i>	203
28.13	METAANALYSE	204
28.14	DEFINITION DER PROTOKOLLVERLETZUNGEN	204
29	Datenaufbewahrung	205
30	Anhang	206

Abkürzungen

AE (UE)	Adverse Event
AMG	Arzneimittelgesetz
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BOB	Bundesoberbehörde (BfArM und PEI)
CRA	Clinical Research Associate
CRO	Clinical Research Organisation
DD-Log	Drug Dispensing Log
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
ED	Effektive Dosis
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good clinical practice
ICH	International Commission of Harmonization
LD	Letale Dosis
LKP	Leiter der klinischen Prüfung
PDCA	Plan-Do-Check-Act
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PI	Principal Investigator
SAE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event)
SOP	Standard Operating Procedure
SUSARS	Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions
TIF	Trial Investigator File (Prüfarztordner)
TMF	Trial Master File
UE (AE)	Unerwünschtes Ereignis

1 Einleitung

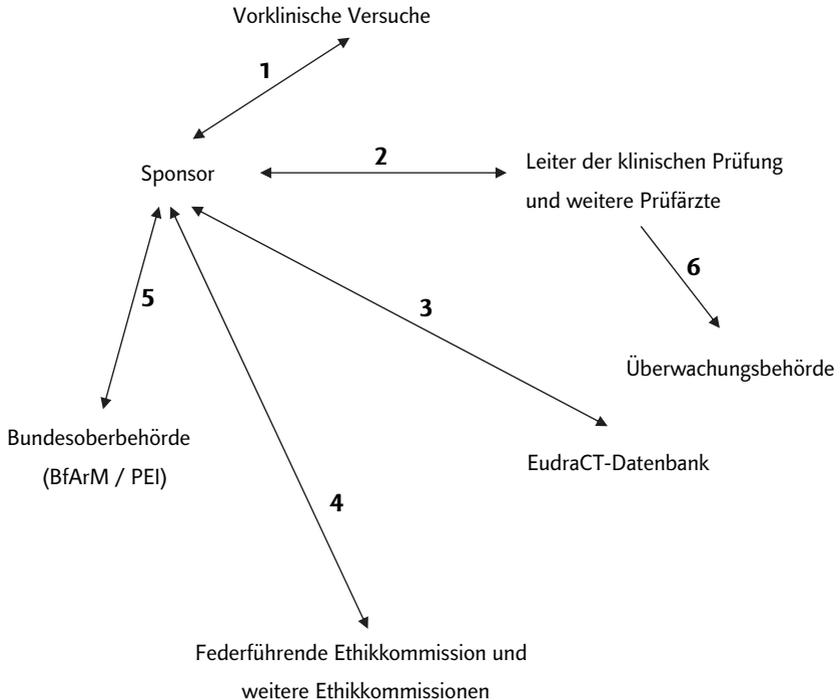
Von Natur aus ist die Medizin extrem konservativ. Viele Jahre vergehen bis eine neue Behandlung für die Allgemeinheit verfügbar ist. Mit neuen Therapieansätzen sind viele Hoffnungen verbunden Leben zu retten bzw. die Lebenserwartung und -qualität zu erhöhen. Die Arzneimittelentwicklung stellt eine große Herausforderung für die Wissenschaft dar, da die neuen Substanzen in aufwendigen Verfahren an Tieren und Menschen auf ihre Wirksamkeit und ihre Unbedenklichkeit geprüft werden müssen. Neben der Beachtung der ethischen Grundsätze soll sehr sorgfältig gearbeitet werden. Teststrategien werden im Vorfeld der klinischen Prüfung entwickelt und durchgeführt. Unter Einsatz von „in-vivo-“ und „in-vitro-“ Methoden¹ soll eine Risikoabschätzung nach der Identifizierung neuer Substanzen durchgeführt werden. Sie kann grob in vier Schritte unterteilt werden:

1. Identifizierung neuer Substanzen
2. Erfolgreiche Prüfung der Testsubstanz durch Laborversuche
3. Erfolgreiche Prüfung der Testsubstanz beim Menschen
4. Zulassung der Testsubstanz

Die Grundlage für die Durchführung der klinischen Prüfung an Menschen basiert auf dem Schutz von Menschenrechten und -würde. Die Probanden in den klinischen Prüfungen sind geschützt durch die vorausgegangene Risikobewertung, die auf den Resultaten der pharmakologischen und toxikologischen Experimente basiert. Sie wird vor der Durchführung jeder klinischen Prüfung erhoben. Außerdem müssen die klinischen Prüfungen vor Beginn durch eine unabhängige Ethikkommission bewertet und von der Bundesoberbehörde genehmigt werden.

Die klinischen Prüfungen sind sehr komplex und dauern im Allgemeinen mehrere Jahre. Es ist folglich notwendig, die administrativen Bestimmungen zu verstehen und anzuwenden. Alle klinischen Prüfungen müssen in Übereinstimmung mit den Grundregeln der guten klinischen Praxis (GCP) durchgeführt werden. Gute klinische Praxis ist ein Sammelwerk international anerkannter ethischer und wissenschaftlicher Qualitätsanforderungen, die für das Entwerfen, das Leiten, die Dokumentation und das Berichten über die klinischen Prüfungen seine Verwendung findet. Durch Befolgung dieser Regeln werden die Resultate der klinischen Prüfungen glaubwürdiger. Außerdem sollen sie den Missbrauch unterbinden.

1 Bei den Versuchen „in-vitro“ wird die Wirkung der Substanzen auf isolierte Zellkulturen, Bakterien und Rezeptoren überprüft. Im Gegensatz zu den „in-vitro“ Versuchen läuft der „in-vivo“ Laborversuch bei Nagern (Ratte, Maus, Hamster) und Nicht-Nagern (Kaninchen, Hund, Affen, ...) ab.



Folgende Punkte müssen vor Beginn jeder klinischen Prüfung an Menschen beachtet werden bzw. vorliegen:

- ▶ ausreichende pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen
- ▶ Positive Nutzen-Risiko-Analyse
- ▶ Positive Bewertung des Vorhabens durch eine unabhängige Ethikkommission
- ▶ Genehmigung des Vorhabens durch die zuständige Bundesoberbehörde
- ▶ Anzeige des Vorhabens bei der Überwachungsbehörde
- ▶ Vorhandensein adäquaten Versicherungsschutzes für alle Prüfungsteilnehmer
- ▶ Angemessene Aufklärung der an der klinischen Prüfung teilnehmenden Personen
- ▶ Schriftliche Einverständniserklärung der Studienteilnehmer bzw. ihres gesetzlichen Vertreters, nachdem sie die Zielsetzungen, Vorteile, Nachteile und Unannehmlichkeiten der Prüfung verstanden haben
- ▶ Schriftliche Einverständniserklärung des Studienteilnehmers bzw. seines gesetzlichen Vertreters zum Thema Datenschutz

Die Erfahrung zeigt, dass aus über 10 000 neu synthetisierten Substanzen nur eine Substanz als Medikament die Marktreife erreicht. Nach Identifizierung werden die neuen Substanzen in aufwendigen Laborverfahren getestet. Verlaufen die Laborversuche positiv, so kann die neue Substanz zum ersten Mal beim Menschen eingesetzt werden. Die Entwicklungszeit von der Synthese eines Arzneistoffs bis zur Zulassung eines Medikamentes beträgt durchschnittlich 10–12 Jahre und kostet ca. 500 Millionen Euro.

2 Arzneimittelentwicklung im Labor

Die Arzneimittelentwicklung ist sehr aufwendig. Neben der Beachtung der ethischen Grundsätze muss sehr sorgfältig gearbeitet werden. Teststrategien werden im Vorfeld der klinischen Prüfung entwickelt und durchgeführt.

Die Arzneimittelentwicklung im Labor kann grob in zwei Schritte unterteilt werden:

- ▶ Identifizierung neuer Substanzen
- ▶ Erfolgreiche Prüfung der Testsubstanz durch Laborversuche

Nach ICH-GCP Empfehlungen soll die Gestaltung der präklinischen Teststrategien folgende Punkte berücksichtigen:

- ▶ Substanzfindung durch unabhängige Forschungsinstitute
- ▶ Studium der Wirkungsweise an Zell- und Gewebeproben
- ▶ Studium der Wirksamkeit an lebenden Organismen
- ▶ Erfassung der Toxizität in verschiedenen Dosierungen
- ▶ Studium der Pharmakologie der Testsubstanz

2.1 IDENTIFIZIERUNG NEUER SUBSTANZEN

Die Identifizierung neuer Substanzen erfolgt entweder aus natürlich vorkommenden Substanzen, oder aus der Synthese neuer Substanzen auf der Basis bekannter Substanzen.

- ▶ Natürlich vorkommende Substanzen z. B.
 - Acetylsalicylsäure (Aspirin)
 - Insulin
 - Penicillin
- ▶ Synthetische Substanzen auf der Basis der natürlichen Substanzen z. B.
 - Retinoide (9-cis Retinsäure, Roacutan, ...)

2.2 METHODEN FÜR DIE FORSCHUNG IM LABOR

Bevor eine Arznei einem Menschen verabreicht wird, unterläuft sie intensiver vor-klinischer Studien an Tieren. Die auftretenden Nebenwirkungen, sowie die erforderliche effektive Dosis können somit von den Tierversuchen abgeleitet werden. Trotzdem kann es immer wieder zu Überraschungen kommen, zumal sich der tierische Organismus in vielerlei Hinsicht vom menschlichen unterscheidet. Das Auftreten und Verschwinden von Medikamentenkonzentrationen im gesamten Blut, oder in Blutkomponenten bildet das primäre Messinstrument für die Bewegung

des Medikaments zum Zielgewebe hin. Pharmakologische Effekte treten auf, wenn die Arznei diese Zielorte in geeigneter Menge erreicht.

2.2.1 *Tierversuche*

Tierversuche sind Versuche bei Nagern und Nicht-Nagern. Durch die Laborversuche müssen toxikologische² und pharmakologische Daten erhoben werden. Dabei soll ermittelt werden:

- ▶ die potentielle Toxizität des Arzneimittels und seine gefährlichen oder unerwünschten toxischen Wirkungen, die beim Menschen und dessen Nachkommen auftreten können.
- ▶ die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels in qualitativer und quantitativer Hinsicht in Relation zu den vorgeschlagenen Anwendungen beim Menschen.

Um eventuelle Übertreibung bei den Tierversuchen zu beschränken, gibt es gesetzliche Bestimmungen. So lautet der Paragraph § 26 der Arzneimittelprüfrichtlinie: *„Tierversuche müssen durch andere Prüfverfahren ersetzt werden, wenn nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse im Hinblick auf den Prüfzweck vertretbar.“*

Pharmakologische sowie toxikologische Tests sollen folgendes zeigen:

- a. Adäquate Untersuchungen und Beschreibung der vorgeschlagenen therapeutischen Nutzung
- b. Das Potential unerwünschter pharmakodynamischer Effekte der Substanz auf physiologische Funktionen
- c. Die potentielle Toxizität der Produkte und jeglichen gefährlichen oder unerwünschten toxischen Effekt
- d. Die pharmakologischen Eigenschaften des Produktes in sowohl qualitativer, als auch quantitativer Beziehung zu dem vorgesehenen Gebrauch am Menschen
- e. Informationen über das therapeutische sowie toxikologische Potential des Produktes

2.2.2 *Zellkulturen*

Zellkultur bedeutet Vermehrung und Wachstum von Zellen „in-vitro“ einschließlich der Kultur von Einzelzellen. In Zellkulturen können sich die Zellen nicht mehr wie im

2 Toxizität beschreibt eine Veränderung üblicher physiologischer Funktionen eines Organismus bzw. von Zellen, die durch verschiedene äußere Einflüsse bedingt sein kann.

Gewebe organisieren. Zur Ernährung und Kultivierung von Zellkulturen werden spezielle Kulturmedien benötigt. Zu diesem Zweck wird meist fetales Kälberserum verwendet. Der weltweite Jahresbedarf liegt bei etwa 500 000 Litern. Für manche Zellkulturen wird auch beispielsweise Kollagen aus Rattenschwänzchen benötigt.

2.2.2.1 Primäre Zellkulturen

Wenn die eingesetzten Zellen direkt von den lebenden Organismen gewonnen werden, werden sie als primäre Zellkulturen benannt. Die so gewonnenen Zellen behalten außerhalb des Ursprunges ihre natürliche Funktion bei. Da sie ihren natürlichen Lebenszyklus beibehalten, sterben sie nach einer gewissen Zeit ab. Aus diesem Grund ist die Kultivierung dieser Zellen zeitlich begrenzt.

2.2.2.2 Permanente Zellkulturen

Diese Zellen können sich für eine unbegrenzte Zeit teilen und wachsen. Ihre unbegrenzte Lebensfähigkeit geht allerdings mit dem Verlust ihrer natürlichen Funktion einher. Diese Zellen können käuflich aus den Zellkulturbanken erworben werden. In Zellkulturbanken werden über tausende verschiedene primäre und permanente Zellkulturlinien aufbewahrt.

2.2.3 Isolierte Organe

Aus Labortieren werden manchmal isolierte Organe zur pharmakologischen Wirkungscharakterisierung von Substanzen entnommen und mit bestimmten Nährlösungen durchströmt, z. B. das Herz.

2.2.4 Isolierte Gewebeschnitte

Zum Studium von Stoffwechselleistungen und elektrischen Phänomenen werden isolierte Gewebeschnitte, dünne Scheiben der Organe, verwendet. Besonders häufig setzt man diese Methode zum Studium des Zentralnervensystems ein.

2.2.5 Bakterien und Pilze

Da die DNS-Struktur der niederen Organismen grundsätzlich der DNS-Struktur des Menschen ähnlich ist, können Studien u. a. zur erbgutschädigenden Wirkung mit diesen Organismen durchgeführt werden.

2.2.6 Computermodelle

Computermodelle haben eine rasante Entwicklung in der Forschung. Mit deren Hilfe lassen sich Körperfunktionen als Ganzes mit all ihren Regulationsmethoden

erfassen. Beim Überprüfen der Substanzen mit Computermodellen können potentiell unwirksame oder toxische Stoffe schon in der frühen Phase der Entwicklung ausgesondert und nicht mehr in den Tierversuchen eingesetzt werden.

2.3 TOXIKOLOGIE

Toxische Risiken versucht man durch Gesetze und Verordnungen auszuschalten, bzw. so gering wie möglich zu halten. Voraussetzung dafür ist die Ermittlung einer auf einen Zeitraum bezogenen Dosis oder einer Konzentration in den Umweltmedien (Luft, Nahrung, Wasser, usw.), die bei langfristiger Einwirkung keine toxischen Effekte mehr auslöst. Ziel der Toxizitätsprüfungen ist die Feststellung der physiologischen und pathologischen Veränderungen, die infolge der Einnahme einer Testsubstanz entstehen können. Toxizitätsprüfungen von Substanzen auf Zellkulturen und isoliertem Gewebe haben in den letzten Jahren zunehmend an Gewicht gewonnen. Die toxischen Einflüsse von Substanzen aller Art auf Zellkulturen werden allerdings auf den Wirkungsmechanismus der jeweils zu prüfenden Substanzen zugeschnitten. Bei der Prüfung auf wachstumshemmende Eigenschaften einer Substanz wird die zu prüfende Substanz entweder in der gewünschten Konzentration direkt im Medium aufgelöst, oder als konzentrierte Stammlösung dem Medium steril zugegeben. Die Prüfungen werden unterteilt in:

- ▶ **Toxizität nach einmaliger Gabe.** Ein Toxizitätstest nach einmaliger Gabe beschreibt eine qualitative und quantitative Studie über toxische Reaktionen, die aus einzelnen Verabreichungen der aktiven Substanz oder Substanzen, die in dem medizinischen Produkt enthalten sind, resultieren. Diese Prüfung muss an zwei oder mehr Arten von Säugetieren bekannten Stammes durchgeführt werden. Mindestens zwei Verabreichungswege sollten angewandt werden. Ein Verabreichungsweg sollte dem Verabreichungsweg beim Menschen identisch oder diesem ähnlich sein. Der andere Verabreichungsweg soll eine systematische Belastung durch die Prüfsubstanz sicherstellen. Die Dauer der Beobachtungszeit liegt in der Regel zwischen 7 und 14 Tagen. Bei allen Tieren, die während des Beobachtungszeitraumes verenden bzw. überleben, wird eine Biopsie vorgenommen.
- ▶ **Toxizität nach mehrmaliger Gabe.** Toxizitätstests nach mehrmaliger Gabe sind dazu da, um physiologische oder anatomisch-pathologische Veränderungen, die durch wiederholte Verabreichungen der aktiven Substanz oder Kombination der aktiven Substanz unter Prüfung induziert worden sind, zu enthüllen. Wiederholte Dosis-Toxizitätstests erlauben die Relation dieser Veränderung zur Dosis zu bestimmen. Sie wird durchgeführt als:

- eine kurze Laufzeit, die zwei bis vier Wochen lang andauert
- eine lange Laufzeit, deren Ende von den Bedingungen des klinischen Gebrauchs abhängt. Sie beschreibt die potentiellen ungünstigen Effekte.

2.3.1 *Geno-Toxizität*

Der Zweck von Studien zu den mutagenen und clastogenen Potentials der Testsubstanz ist die Enthüllung der Veränderungen, die eine Substanz im genetischen Material oder in Zellen des Individuums induziert. Mutagene Substanzen stellen ein Gesundheitsrisiko dar. Wenn man einem Mutagen ausgesetzt ist, steigt das Risiko zur Entstehung von Mutationen. Mutationen können Störungen in Erbsubstanz und folglich verschiedene Krankheiten auslösen.

2.3.2 *Kanzerogene Wirkung*

Bei dieser Untersuchung soll überprüft werden, ob das geprüfte Arzneimittel krebsauslösende Eigenschaften besitzt. Diese Prüfung wird benötigt, wenn:

- ▶ diese Stoffe Ähnlichkeiten mit Stoffen aufweisen, deren krebserregende oder krebserfördernde Wirkung erwiesen ist
- ▶ diese Stoffe während der langfristigen toxikologischen Prüfungen verdächtige Veränderungen verursacht haben
- ▶ diese Stoffe bei Tests verdächtige Wirkungen gezeigt haben

2.3.3 *Reproduktions- und Entwicklungstoxizität*

Untersuchungen über die mögliche Beeinträchtigung männlicher oder weiblicher reproduktiver Funktionen sowie schädlicher Effekte auf die Nachkommen erfolgen bei angemessenen Tests. Diese Tests vergleichen den Effekt auf die reproduktiven Funktionen erwachsener Männer und Frauen. Wenn die Arzneimittel Frauen während der Schwangerschaft verabreicht werden, erfolgen Studien über die toxischen und teratogenen³ Effekte in jedem Schwangerschaftsstadium von der Empfängnis bis zur Reife, sowie über latente Effekte.

Studien bezüglich der embryonalen/fötalen Toxizität erfolgen normalerweise an zwei verschiedenen Säugetieren, wobei eines davon ein Nager sein sollte. Peri- und postnatale Studien sollten letztendlich an einer Spezies durchgeführt werden. In Fällen, in denen die Metabolismus der Arzneimittel einer besonderen

3 Teratogenität beschreibt die Eigenschaft eines Stoffes, Schäden am Embryo während der Schwangerschaft zu verursachen.

Spezies, denen des menschlichen Organismus ähneln, muss dieselbe Spezies mit- einbezogen werden.

2.3.4 Lokale Verträglichkeit

Studien bezüglich der lokalen Verträglichkeit zeigen an, ob die Arzneimittel (sowohl der Wirkstoff, als auch die nicht aktive Substanz) von Körperteilen toleriert werden, die im klinischen Gebrauch mit der Arznei in Berührung kommen. Das Design lokaler Verträglichkeitstests (die Wahl der Spezies, Dauer, Frequenz und Art der Verabreichungen und Dosierungen) hängt von den Fragestellungen, die untersucht werden, und den Verabreichungsumständen in der Klinik ab.

Das Sensibilisierungspotential chemischer Substanzen, die der Haut zugeführt werden (z. B. dermal, rektal, vaginal) muss zu guter Letzt von den zur Verfügung stehenden Untersuchungssystemen evaluiert werden.

2.3.5 Bestimmung der Umweltbestimmungen

Ein Überblick über die Risikobestimmungen muss mögliche Risiken, die die Umwelt betreffen, bewerten. Dabei sollen die zu erwarteten Nutzen und/oder die Beseitigung der Arznei aus der Umwelt untersucht werden.

2.4 PHARMAKOKINETIK

(Einflüsse des Organismus auf das Pharmakon)

Die Pharmakokinetik ist eine Wissenschaft, die sich mit der progressiven Bewegung sowie Veränderungen der chemischen Substanz innerhalb des Körpers beschäftigt.

- ▶ Absorption
- ▶ Verteilung
- ▶ Metabolismus
- ▶ Elimination

Pharmakokinetik ist die Studie über das „Schicksal“ der aktiven Substanz und seiner Abbauprodukte (Metaboliten) innerhalb des Organismus. Weiterhin befasst sie sich mit der Absorption, Verteilung, Metabolismus (Biotransformation) und Ausscheidung (Exkretion) dieser Substanz. Pharmakokinetische Studien werden hauptsächlich von physikalischen, chemischen oder aber auch biologischen Methoden und von der Beobachtung der aktuellen pharmakodynamischen Aktivität der Substanz getragen. Informationen über die Verteilung und Elimination werden

in den Fällen gesammelt, in denen solche Daten zur Festlegung einer Dosis für Menschen unentbehrlich sind, und in Anbetracht von chemotherapeutischen Substanzen (Antibiotika, usw.) und Substanzen deren Gebrauch von ihren nicht-pharmakodynamischen Effekten abhängt.

Pharmakokinetische Untersuchungen müssen an allen pharmakologisch aktiven Substanzen durchgeführt werden. Die Pharmakokinetik erlaubt Vergleiche und die Extrapolation der Daten zwischen Mensch und Tier.

Bioverfügbarkeit ist wichtig, wenn man Effekte oder die Pharmakologie eines Medikaments überprüft. Um einen Effekt zu haben, muss ein Medikament an dem Ort, an dem es seinen Einfluss und seine pharmakologischen Effekte ausüben soll, physikalisch präsent sein. Zuerst muss das Medikament absorbiert werden, dann muss es verteilt werden oder zu seinem Reaktionsplatz transportiert werden. Daraufhin kann das Medikament einen pharmakologischen Effekt ausüben.

Um die Dosierung der Arznei nachvollziehen zu können, muss man wissen, wie sich die Menge des Medikamentes im Blutstrom nach Verabreichung des Medikaments verändert. Die relative Menge an absorbiertem Medikament verglichen mit der verabreichten Menge weist auf die Bioverfügbarkeit des Medikamentes hin. Gesamte Bioverfügbarkeit und Zeitbedarf für die Absorption beeinflussen die Medikamentenaktion. Selbst während das Medikaments absorbiert wird, sind die Prozesse der Verteilung, Verarbeitung und Eliminierung schon in Gang, welche den Serumspiegel beeinflussen. Wenn ein Medikament die Blutbahn verlässt und sich an anderen Geweben anhäuft, verringert dies den Serumspiegel. Manchmal steigert dies die Medikamentenaktivität, speziell bei Medikamenten, die in anderen Geweben als der Blutbahn ihren Einfluss ausüben. Generell wirken Medikamente wie Antidepressiva und Anästhetika im ZNS. Andere Medikamente häufen sich in Fettgewebe, nur um nach langer Zeit wieder freigesetzt zu werden.

Das Ausmaß der Medikamentenabsorption dient wesentlich zur Bestimmung der Dauer, Beendigung, Intensität und des therapeutischen Index des Medikamentes. Für die meisten Medikamente kann die Absorptionsgeschwindigkeit klassifiziert werden als:

- ▶ **zero-order rate process.** Der „zero-order rate process“ verfährt auf eine konstante Art und Weise, ohne irgendwelche andere Faktoren zu beachten. Während der Absorption wird das Medikament in einer gewissen Zeit absorbiert. Normalerweise ist die zero-order Absorption das Resultat von spezifischen Medikamentencarriers, die mit maximaler Kapazität arbeiten.

- ▶ **first-order rate process.** Der „first-order rate process“ unterscheidet sich von dem „zero-order process“. Der „first-order rate process“ steigt, so wie die Konzentration des Medikamentes auf der Absorptionsseite steigt. Während der Absorption steigt die Medikamentenabsorptionsrate, so wie die Medikamentenkonzentration auf der Absorptionsseite steigt.

2.4.1 **Absorption**

Viele Faktoren beeinflussen die Absorption

- ▶ Der Verabreichungsweg
- ▶ Die chemischen Eigenschaften des Medikamentes
- ▶ Das örtliche Milieu auf der Absorptionsseite, z. B.:
 - PH-Wert
 - Blutfluss
 - Physiologische Veränderungen des Gewebes

Schwach saure Medikamente werden generell im Magen absorbiert, während schwach basische Medikamente im Dünndarm absorbiert werden. Die meisten Medikamente sind schwach basisch.

2.4.1.1 **Absorptionsrate**

Die gesamte Absorptionsrate der Medikamente ergibt sich aus der Summe vieler individueller Prozessraten, die eventuell zum Auftreten des Medikamentes in der Blutbahn führen. Diese Individualraten beinhalten:

- ▶ Zerfalls/Auflösungsrate der Dosierungsform
- ▶ Auflösungsrate des Medikamentes
- ▶ Geschwindigkeit der Magenleerung
- ▶ Grad des Medikamentverlust im Magen-Darm-Trakt
- ▶ Grad der Gastro-Intestinal-Leerung

2.4.2 **Medikamentenverteilung**

Die Auflösungsrate vieler Medikamente ist langsamer als die Gesamt-Absorptionsrate der Medikamente. Die Auflösungsrate solcher Medikamente begrenzt ihre Absorption. Tabletten, Kapseln und andere komprimierte orale Dosierungsformen sind typisch für diese Kategorie. Umstände, die die Auflösungsrate für diese Medikamente beeinflussen, haben einen beträchtlichen Einfluss auf die Medikamentenabsorption. Schwach basische Medikamente lösen sich gut in saurem Milieu, so wie sich schwach saure Medikamente gut in basischem Milieu lösen.

2.4.3 *Verteilung*

Jedes Medikament konzentriert sich abhängig von seinen chemischen Eigenschaften in einem bestimmten Gewebe.

- ▶ Wasserlösliche Medikamente verbleiben in flüssigen Körperabschnitten
- ▶ Wasserunlösliche Medikamente sammeln sich bevorzugt im Fettgewebe an

2.4.4 *Stoffwechsel*

Im Organismus stoßen Medikamente auf Stoffwechselprozesse, die vielleicht eine Änderung der chemischen Eigenschaften bedingen. Stoffwechselprozesse im Organismus neigen dazu die Toxizität zu verringern und die Eliminierung fremder Chemikalien zu steigern. Dieser gepaarte Prozess wird durch drei Mechanismen erzielt:

1. Steigerung der Wasserlöslichkeit von Chemikalien
2. Verkleinerung der Größe von fremden Molekülen
3. Binden der Medikamente an größere Moleküle (Konjugation)

Die Endprodukte dieser Prozesse weisen auf Stoffwechselvorgänge hin. Die Verstoffwechslung geschieht an peripheren Geweben des Organismus, aber auch an spezifischen Organen. Die Leber ist häufig an diesem Prozess beteiligt. Viele Enzyme beteiligen sich an der Verstoffwechslung von Medikamenten. Eine Gruppe von Leberenzymen, die für viele Aktivitäten verantwortlich ist, ist das Cytochrom P450 Enzym. Die Veränderung in den Leberfunktionen kann ebenfalls zu Änderung des Medikamentenumbaus führen. Im Alter können durch die verringerte Leberfunktion Verstoffwechslung der Medikamente gestört sein.

2.4.5 *Eliminierung*

Mehrere Organe sind am Medikamenteneliminierungsprozess beteiligt. Hinsichtlich dessen sind die Nieren die wichtigsten Organe. Diese Organe der Homeostasis beseitigen Medikamente und Medikamentennebenprodukte aus dem Kreislauf sowohl passiv (durch Filtration) als auch aktiv (Sekretion und Resorption von Substanzen aus dem Plasma). Substanzen, die von den Nieren verarbeitet worden sind, werden aktiv oder passiv als Sekrete im Urin abgegeben, wo sie das Nephron durchqueren, welches die funktionelle Einheit der Nieren bildet. Die Substanzen können auch aktiv oder passiv reabsorbiert werden und gelangen so in den Blutstrom, bevor sie das Nephron verlassen. Dieser Prozess kann vom pH-Wert des Urins beeinflusst werden. Außerdem kann er durch die Anwesenheit anderer Substanzen im Blut oder im Urin gefördert oder gehemmt werden. Lunge, Leber, Haut und verschiedene Drüsen können ebenso zur Eliminierung der Chemikalien aus

dem Organismus beitragen. Das Alter hat negativen Einfluss auf die Nierenfunktion, da die Nierenfunktion mit steigendem Alter abnimmt.

2.4.6 Ernährungstatus und Medikamente

Das Vorhandensein von Ernährungsabnormalitäten kann einen Einfluss auf das Medikament ausüben. Die Dosierung muss gegebenenfalls bei manchen in Abhängigkeit des aktuellen Gewichts angepasst werden. Andere Medikamente müssen bei fettleibigen, normalgewichtigen und untergewichtigen Patienten verschieden dosiert werden, basierend auf dem aktuellen, idealen oder angepassten Körpergewicht, korrigiert für fettfreie Körpermasse.

Der somatische Proteinstatus kann die Dosierung der Medikamente beeinflussen, die an somatische Proteine binden.

2.4.7 Sicherheitspharmakologie

Werden die Testsubstanzen neben den üblichen Untersuchungen auf elektrophysiologische Untersuchungen zur Aufklärung einer eventuell bestehenden Kardiotoxizität oder QT-Verlängerung untersucht, so spricht man von Sicherheitspharmakologie.

2.5 PHARMAKODYNAMIK

(Einflüsse des Pharmakons auf den Organismus)

Als Pharmakodynamik bezeichnet man Studien über die Medikamentenwirkung auf den Organismus. Medikamente kann man in Ausübung ihrer Aktion kategorisieren:

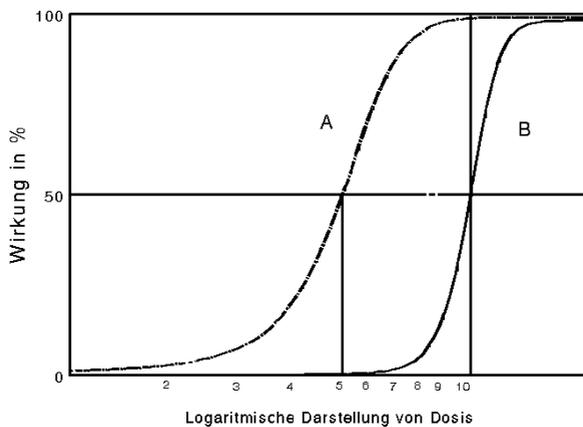
- ▶ Im Allgemeinen können sie alle Gewebe und Zellen beeinflussen
- ▶ in spezifischer Art haben sie ein Zielsubstrat, wo sie in einem oder in mehreren Organsystemen wirken

Je weniger Systeme von einem Medikament beeinflusst werden, desto spezifischer ist die Wirkung des Medikamentes. Von pharmakodynamischer Sicht erwägt man eher mit spezifischen Medikamenten zu arbeiten. Medikamente, die direkt andere Medikamente stören, würden eine Drug-Drug Interaktion bewirken. Medikamente, die eine ähnliche Wirkung wie ein anderes Medikament haben, können einen größeren als nur additiven pharmakologischen Effekt auslösen. Diese Art von Interaktion wird als Synergismus bezeichnet. Medikamente mit gegensätzlichen pharmakologischen Effekten können die Vorteile eines Wirkstoffes aufheben.

Die pharmakodynamischen Untersuchungen werden unter zwei Gesichtspunkten durchgeführt:

- ▶ hinreichende Beschreibung der Wirkungen. Dabei werden die Ergebnisse in quantitativer Form (Dosis/Wirkungskurve, Zeit/Wirkungskurve usw.) möglichst im Vergleich zu Stoffen mit gut bekannter Wirkung beschrieben.
- ▶ Berücksichtigung der Nebenwirkungen. Im Allgemeinen empfiehlt sich eine Untersuchung der wichtigsten Funktionen des Organismus.

Abbildung 1: Dosis-Wirkungs-Kurve zweier Substanzen gleicher Steilheit aber verschiedener Lage



2.5.1 Dosis-Wirkungs-Beziehungen

Die Wirkungsstärke einer Substanz hängt von ihrer verabreichten Dosis ab. Die verabreichten Substanzen zeigen entweder eine lineare, oder eine nichtlineare Abhängigkeit.

- ▶ Lineare Abhängigkeit: Wird die Dosis verdoppelt, verdoppelt sich auch die Wirkung.
- ▶ Nichtlineare Abhängigkeit: Die Wirkung nimmt mit steigender Dosis zu und erreicht schließlich ein Maximum, das auch bei weiterer Erhöhung der Dosis nicht überschritten wird.

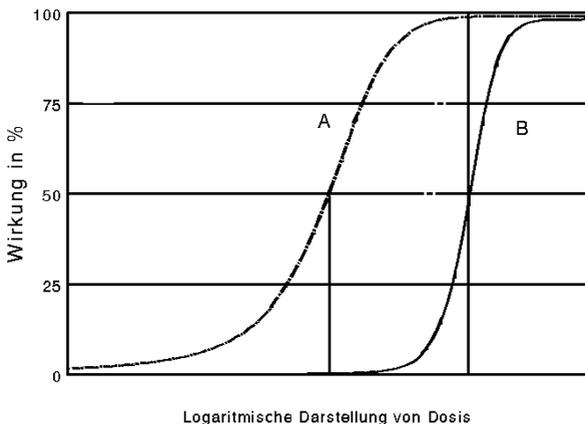
Um die Wirkung einer Substanz genau zu untersuchen, muss die Dosis einer Substanz gegen seine Wirkung auf eine Kurve eingetragen werden. In einer Dosis-Wirkungs-Kurve sind die Steilheit und die Lage der Testsubstanz wichtig. Betrachtung

tet man die Dosis-Wirkungs-Kurve zweier Substanzen gleicher Steilheit aber verschiedener Lage, so ist aus der Kurve zu entnehmen, dass eine doppelt so hohe Konzentration der Substanz **B** eine 50 %-ig mögliche Wirkung der Substanz **A** ergibt.

Die Dosis-Wirkungs-Kurven sind von Bedeutung, wenn nicht nur eine Wirkung einer Substanz, sondern das Verhältnis von zwei oder mehr Wirkungen derselben Substanz beurteilt werden soll. Von besonderem Interesse ist die Dosis-Wirkungs-Kurve einer therapeutisch erwünschten Wirkung und einer therapeutisch unerwünschten Wirkung der gleichen Substanz.

Im dargestellten Beispiel (Abbildung 2) gibt die Kurve **A** die Dosisabhängigkeit der therapeutisch erwünschten Wirkung und die Kurve **B** die unerwünschten Wirkungen derselben Substanz wieder. Wird die Substanz so dosiert, dass 75 % der therapeutischen Wirkung erreicht werden, so treten unerwünschte Wirkungen auf. In diesem Fall kann die volle therapeutische Wirkung unter Inkaufnahme bereits 50 % der unerwünschten Wirkung erreicht werden. Die therapeutische Sicherheit einer Substanz ist umso größer, je größer der Abstand der beiden Kurven voneinander ist. Mit steigender Dosis wird schließlich ein Punkt erreicht, an dem das Maximum der Wirkung vorhanden ist. Diesen Punkt nennt man maximale Wirkdosis einer Substanz. Wird die maximale Wirkdosis überschritten, so nimmt die therapeutische Wirkung nicht mehr zu. Im Gegensatz zur therapeutischer Wirkung steigen die unerwünschten Wirkungen weiter an.

Abbildung 2: Dosis-Wirkungs-Kurve einer therapeutisch erwünschten Wirkung und einer unerwünschten Wirkung der gleichen Substanz



2.5.2 *Einfluss des Körpergewichts auf die Dosis*

Die Wirkung einer Substanz hängt nicht nur von ihrer absoluten Menge im Organismus ab, sondern auch von seiner Konzentration am Zielort. Werden gleiche Dosen einer Substanz einem 50 kg schweren und einem 100 kg schweren Menschen verabreicht, so wird bei gleichmäßiger Verteilung der Substanz im ersten Fall eine doppelt so hohe Konzentration erreicht wie im zweiten Fall.

Ein erhöhtes Körpergewicht ist häufig durch eine einseitige Vermehrung des Fettgewebes bedingt. Fettlösliche (lipophile) Substanzen verteilen sich sehr gut auf das Fettgewebe und können dort gespeichert werden. Dagegen ist das Fettgewebe für wasserlösliche (hydrophil) Substanzen nur wenig zugänglich. In einem solchen Fall muss die Dosis wasserlöslicher Substanzen zum Teil beträchtlich erhöht werden. Im Gegensatz zu wasserlöslichen Substanzen muss die Dosis fettlöslicher Substanzen nur geringfügig erhöht werden.

2.5.3 *Individuelle Unterschiede der Wirkung*

Die Verabreichung einer Substanz ist nicht nur vom Körpergewicht abhängig, sondern auch von Empfindlichkeiten jedes Individuums. Die Wirkung einer Substanz nimmt mit steigenden Dosen zu. So zeigen wenige Individuen bei niedrigen Dosierungen eine Wirkung. Die Zahl der reagierenden Individuen nimmt mit steigender Dosierung zu, bis schließlich die Wirkung bei allen Individuen erreicht ist. Daraus ergeben sich unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber einer Substanz. Die individuelle Empfindlichkeit eines Individuums ist bei der ersten Verabreichung einer Substanz immer unbekannt. Durch die Versuche wird statistisch verbindlich definierte Dosen für das Kollektiv mit hoher Wahrscheinlichkeit ermittelt. So können ED_{50} und LD_{50} ermittelt werden.

- ▶ ED_{50} (effektiv Dosis) gibt die Dosis wieder, bei der 50 % der Individuen die erwartete Wirkung zeigen.
- ▶ LD_{50} (letal Dosis) gibt die Dosis wieder, bei der 50 % der Tiere eines Kollektivs durch die Wirksubstanz getötet werden.

Der Quotient LD_{50}/ED_{50} gibt die therapeutische Sicherheit einer Substanz wieder. Je größer dieser Quotient ist, umso größer ist die Sicherheit bei der Anwendung einer Substanz. Da der berechnete Quotient eine falsche Vorstellung von der Sicherheit geben kann, sollen die Kurven der Empfindlichkeitsverteilung von therapeutischer und tödlicher Wirkung aufgezeichnet werden. Verlaufen die beiden Kurven annähernd parallel, so kann man eine zuverlässige Aussage über die Sicherheit der Substanz machen. Zur Berechnung erweist sich der Quotient LD_{25}/ED_{75} als vorteilhaft.

2.5.4 *Pathologische Veränderungen*

Die meisten Erkrankungen bewirken eine Änderung des Stoffwechsels oder eine veränderte Funktion von Organen (u. a. Leber und Niere). Diese Veränderungen können die Empfindlichkeit des Organismus gegen aufgenommene Substanzen beeinflussen. Von besonderer Bedeutung sind Schädigungen von Leber und Niere. Eine Reduktion der Leberfunktion durch Lebererkrankungen oder leberwirksame Gifte kann zur Verminderung der enzymatischen Inaktivierung aufgenommener Substanzen (z. B. Medikamente) führen und damit die Empfindlichkeit steigern.

2.5.5 *Toleranz*

Die regelmäßige Zufuhr einer Substanz (z. B. Medikament) kann zu einer erhöhten Toleranz führen, was eine geringere Wirkung bedeutet. So muss die Dosis für die gleiche Wirkung fortlaufend erhöht werden. Die entwickelte Toleranz wird nach einem einnahmefreien Intervall wieder zurückgebildet. Die Entstehung der Toleranz kann bedingt sein durch:

- ▶ Schnelle Elimination durch vermehrten enzymatischen Umbau
- ▶ Abnahme der Rezeptorempfindlichkeit

2.5.6 *Physiologische Wirkung des Pharmakons*

Jedes Pharmakon entfaltet seine Wirkung im Organismus auf einem anderen Weg.

- ▶ Physikalische und chemische Wirkungen: Die Wirkung mancher Pharmaka lässt sich auf einfache physikalische und/oder chemische Effekte zurückführen. Beispielsweise wirken salinische Abführmittel infolge ihrer osmotischen Aktivität; Narkotika entfalten ihre Wirkung durch physikalische Veränderung der zellulären Membranen im Zentralnervensystem.
- ▶ Beeinflussung der Neurotransmitter⁴.
 - Manche Pharmaka beeinflussen die Freisetzung der Neurotransmitter aus den Nervenendigungen. Außerdem ähneln einige dieser Verbindungen in ihrer chemischen Struktur dem betreffenden Neurotransmitter. Sie können die Transmittermoleküle regelrecht aus dem synaptischen⁵ Spalt hinausdrängen.

4 Neurotransmitter sind Überträgerstoffe, die eine feuernde Nervenzelle an der Relaisstation zur nachgeschalteten Zelle freisetzt, um ein Nervensignal zu übermitteln. Für zahlreiche Neurotransmitter bilden die herkömmlichen in der Nahrung vorhandenen Aminosäuren die Vorstufen.

5 An der Kontaktstelle zwischen den Nervenzellen besteht ein Spalt, der so genannte synaptische Spalt.

- Einige Enzyme wirken durch Hemmung der Neurotransmitter abbauenden Enzyme. Auf diese Weise kann sich der Neurotransmitter anreichern. Dadurch wird die synaptische Erregungsübertragung erleichtert.
 - Einige Pharmaka wirken direkt auf die Speicherung von Neurotransmittern ein. Solch ein Pharmakon ist das Blutsenkungsmittel (Reserpin). Es stört die Speicherung von Noradrenalin.
 - Hemmung der Enzyme, die Neurotransmitter synthetisieren.
- ▶ Rezeptortheorie: Rezeptoren sind die Reaktionsorte der Zelle. Die Wirksubstanzen können Veränderungen an Rezeptoren auslösen, wodurch eine Reaktion bzw. eine Wirkung ausgelöst wird.

3 Humane Versuche

Paul Martini hat erstmals in den 30er Jahren der 20. Jahrhundert die Eckpfeiler der klinischen Studie definiert. Genaue Beschreibung der Prüfpopulation, Kontrolle durch Placebo oder anderes Medikament und statistische Analyse zur Bewertung der Studienergebnisse sind nur einige wichtigen Punkte.

Nach § 4, Absatz 23 AMG sind klinische Prüfungen jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist

- ▶ klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen
- ▶ Nebenwirkungen der eingesetzten Arzneimitteln festzustellen
- ▶ Resorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung eines Arzneimittels zu untersuchen
- ▶ Sich von der Wirksamkeit bzw. der Unbedenklichkeit des Arzneimittels zu überzeugen

Die humanen Versuche werden im Rahmen der klinischen Prüfungen durchgeführt. Eine klinische Prüfung ist eine systematische Untersuchung von Arzneimitteln am Menschen, sowohl bei Patienten, als auch bei gesunden Probanden. Sie helfen Pharmakodynamik und therapeutische Wirkungen eines Arzneimittels zu entdecken oder zu bestätigen. Außerdem sollen sie Informationen zur Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung der aufgenommenen Arzneimittel liefern. Der Gesetzgeber legt die klinischen Prüfungen als zwingende Voraussetzung für die Zulassung neuer Arzneimittel fest (§ 22/2 Nr. 3 AMG). Dabei sollen die Wirkungen und die unerwünschten Nebenwirkungen eines Prüfmittels an Menschen festgestellt werden. Den klinischen Prüfungen müssen immer angemessene pharmakologische und toxikologische Versuche am Tier vorausgegangen sein. Bei der Planung klinischer Prüfungen von neuen wirksamen Bestandteilen und bei der Interpretation der Ergebnisse muss sorgfältig zwischen Wirkungen der wirksamen Bestandteile und Wirkungen einer besonderen Formulierung unterschieden werden. Bei den Prüfungen sollen die neuen Erzeugnisse mit einem bereits zugelassenen Produkt und nicht mit einer speziellen Formulierung verglichen werden.

Klinische Studien werden in der Regel in verschiedene Phasen unterteilt (Phase I bis IV). Sehr klare Abgrenzungen sind zwischen den verschiedenen Phasen der klinischen Studien nicht möglich. Vielmehr bestehen unterschiedliche Auffassungen im Hinblick auf Methodologie und Details. Klinische Studien der Phase I, II und III werden in der Regel in Form von kontrollierten Studien als offen, Blind- oder Dop-

pelblindversuche angelegt. Diese Bedingungen herrschen gelegentlich auch bei der Durchführung der klinischen Studien der Phase IV. In diesen Fällen werden die Patienten in mindestens zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe erhält das zu testende Prüfpräparat und die andere Gruppe das Vergleichspräparat. Das Vergleichspräparat kann entweder ein zugelassenes Standardarzneimittel oder ein Placebo sein.

Neben den klinischen Studien (Phase I–IV), die für die Zulassung eines neuen Medikamentes oder Verfahrens ein Muss darstellen, gibt es andere Formen der klinischen Studien. Die wichtigsten sind:

- ▶ Anwendungsbeobachtungen
- ▶ Arzneimittelverordnungsstudien
- ▶ Therapieoptimierungsstudien

3.1 PHASE I STUDIEN

Der erste Einsatz eines neuen Arzneimittels bzw. eine neue Kombination eines bereits zugelassenen Arzneimittels beim Menschen wird als Phase I bezeichnet. Somit erfolgt die Phase I erst nach Abschluss des tierexperimentellen Teils der Arzneimittelentwicklung. Die Phase I Studien erfolgen in der Regel bei gesunden Menschen. Ausgenommen von dieser Regel ist der Einsatz von neuen Arzneimitteln u. a. in der Onkologie und zur Behandlung von Alzheimer, Herzerkrankungen und Immunschwäche Krankheit (AIDS), da es aus Rücksicht auf die Gesundheit der Probanden nicht vertretbar ist, diese Arzneimittel an gesunden Probanden zu prüfen. Zur Vermeidung bzw. Reduktion der eventuellen Gefahr für Versuchspersonen soll das Prüfpräparat beim ersten Einsatz an Menschen zunächst nur an einer Person getestet werden. Ist der erste Einsatz positiv verlaufen, so soll der Test an weitere Personen wiederholt werden. Weiterhin spricht man von Phase I Studie, wenn erstmalig die Interaktionen zweier bereits bekannte sogar zugelassene Medikamente miteinander untersucht werden.

Durch Phase I Studien soll eine vorläufige Unbedenklichkeit der Anwendung und eine erstmalige Beschreibung des pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Profils der aktiven Substanz vorgenommen werden. Durch schrittweise Erhöhung der verabreichten Dosen wird der vertretbare Dosisbereich in Bezug auf unerwünschte und erwünschte Wirkungen ermittelt. Die Merkmale der Phase I Studien sind folgendermaßen:

- ▶ Geringe Anzahl der gesunden Probanden bzw. Patienten (zehn bis 50 Probanden)
- ▶ Dosisfindungsstudien

- ▶ Prüfmittleinsatz bei gesunden Probanden mit Ausnahme von Krebsmitteln, Arzneimitteln zur Behandlung von AIDS und Arzneimitteln gegen Herzrhythmusstörungen und Alzheimer

3.2 PHASE II STUDIEN

Phase II Studien sind therapeutische Pilotuntersuchungen. Sie werden zum Nachweis einer Aktivität und zur Bewertung der Unbedenklichkeit der aktiven Substanz nach Kurzzeitanwendung bei Patienten mit definierten Erkrankungen durchgeführt, für deren Behandlung das Arzneimittel vorgesehen ist. Dosis/Dosierungsfindungsstudien sind durchzuführen, um eine Abklärung der Beziehung zwischen Dosis und Wirkung/Nebenwirkung (Response) festzustellen. Das Ziel ist optimale Ausgangssituationen für die Planung größerer therapeutischer Studien zu erhalten. Folgende Merkmale weisen die Phase II Studien auf:

- ▶ Begrenzte Anzahl von Patienten (bis 200)
- ▶ vergleichende Studien
- ▶ Feststellung der pharmakodynamischen Wirkungen
- ▶ Feststellung der Wirkungen des Arzneimittels auf definierte Krankheitssymptome
- ▶ Feststellung der therapeutischen Wirksamkeit bei bestimmten Anwendungsgebieten
- ▶ Feststellung der Nebenwirkungen
- ▶ Feststellung der Wechselwirkungen und sonstiger Begleiterscheinungen, wie z. B. der Beeinflussung des Reaktionsvermögens

3.3 PHASE III STUDIEN

Diese Studien werden an größeren Patientengruppen durchgeführt. Sie sollen Aussagen zu der Risiko-Nutzen-Abwägung nach kurzzeitiger und längerfristiger Gabe unterschiedlicher Konzentration des Wirkstoffes ermöglichen. Außerdem soll der therapeutische Wert im Vergleich zu den bereits bestehenden Therapien bestimmt werden. Diese Studien werden in der Regel in Form des doppelblinden randomisierten Designs durchgeführt. Ausnahmen bilden u. a. Untersuchungen der Unbedenklichkeit bei Langzeitanwendungen.

- ▶ Große Anzahl von Patienten (bis zu mehreren Tausend)
- ▶ Multizentrische Durchführung
- ▶ Feststellung der therapeutischen Wirksamkeit
- ▶ Das klinische Bild häufiger auftretender unerwünschter Ereignisse

- ▶ Das Profil häufiger auftretender unerwünschter Ereignisse
- ▶ Klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen
- ▶ Unterschiede der Altersgruppen
- ▶ Absicherung und Erweiterung der in den Phasen I und II gewonnenen Erkenntnisse

3.4 PHASE IV STUDIEN

Die Arzneimittel, die bei diesen Studien eingesetzt werden, sind in der Regel schon bereits zugelassen oder stehen kurz vor der Zulassung. Nach der Markteinführung werden alle besonderen Vorkommnisse dem Hersteller und den Aufsichtsbehörden (Bundesgesundheitsamt) gemeldet. Dadurch will man gewährleisten, dass eine noch nicht vorhersehbare Nebenwirkung registriert werden kann. Erst die breite Anwendung erlaubt es, seltene aber gravierende unerwünschte Wirkungen zu finden, oder Risiken bei Patienten, die man zuvor ausgeschlossen hat, wie z. B. Diabetiker, oder Risiken, die im Zusammenhang mit der Gabe weiterer Medikamente auftreten, festzustellen.

3.5 ANWENDUNGSBEOBACHTUNG

Anwendungsbeobachtungen (§ 67 Absatz 6 AMG⁶) sind Beobachtungsstudien, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung verkehrsfähiger Arzneimittel zu sammeln. Ihr besonderes Charakteristikum ist die weitgehende Nichtbeeinflussung des behandelnden Arztes in Bezug auf Indikationsstellung sowie Wahl und Durchführung der Therapie im Einzelfall. Ziel der Anwendungsbeobachtung ist die Datenerhebungen von Behandlungsmaßnahmen in der routinemäßigen Anwendung durch Arzt und Patient. Anwendungsbeobachtungen sollen in Ergänzung zu klinischen Prüfungen Ergebnisse bei der routinemäßigen Anwendung von Arzneimitteln liefern. Durch geeignete Maßnahmen sollen die in eine Anwendungsbeobachtung einbezogenen Patienten und Ärzte sowie das therapeutische Vorgehen ein möglichst repräsentatives Abbild der medizinischen Praxis geben. Eine Anwendungsbeobachtung kann ohne Vergleichsgruppe, z. B. arzneimittelorientiert, oder mit zwei oder mehr zu vergleichenden Gruppen, z. B. indikationsorientiert, angelegt sein. Eine Anwendungsbeobachtung ist keine klinische Prüfung gemäß §§ 40, 41 AMG. Soweit Indikationsvorgaben gemacht werden, müssen

6 § 67, Absatz 6 AMG: „Der pharmazeutische Unternehmer hat Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, den kassenärztlichen Vereinigungen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen.“

diese der zugelassenen Indikation entsprechen. Anwendungsbeobachtungen kommen auch bei gesunden Personen (z. B. Anwendungsbeobachtung von Impfungen) vor. Bei den Anwendungsbeobachtungen werden:

- ▶ keine Ein- und Ausschlusskriterien vorgegeben.
- ▶ keine zusätzlichen Maßnahmen vom Auftraggeber der Studien vorgegeben.
- ▶ keine Prüfpläne zugrunde gelegt.
- ▶ keine Aufklärung und Einwilligung der Patienten über den erforderlichen Umfang, die bei jeder ärztlichen Behandlung hinaus benötigt wird.
- ▶ ausschließlich anonymisierte Daten zur Auswertung weitergegeben.

Eine Anwendungsbeobachtung ist prospektiv (ggf. mit zurückverlegtem Anfangspunkt) durchzuführen und orientiert sich in Anlage und Durchführung an einer Kohortenstudie⁷. Sie kann auch auf die geeigneten pharmakologischen Datenbestände der epidemiologischen Erhebungen basieren. Die Anwendungsbeobachtungen sind eines von mehreren methodischen Instrumenten, um Erkenntnisse über die auf dem Markt verfügbaren Arzneimitteln zu gewinnen. Mögliche Ziele von Anwendungsbeobachtungen sind:

- ▶ der Gewinn von Erkenntnissen über Verordnungsverhalten und Verschreibungsgewohnheiten, Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformationen, Akzeptanz und Compliance, Praktikabilität, Beachtung von Zulassungsaufgaben etc.
- ▶ das Vertiefen von Erkenntnissen zu bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter routinemäßiger Anwendung
- ▶ das Gewinnen von Erkenntnissen zu bisher unbekanntem, insbesondere seltenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie zu Wechselwirkungen
- ▶ das Erweitern von Erkenntnissen zur Wirksamkeit

Ein Arzneimittel darf nicht zu dem Zweck verschrieben werden, einen Patienten in eine Anwendungsbeobachtung einzuschließen. Die Verordnung eines Arzneimittels soll unabhängig von der Aufnahme des Patienten in eine Anwendungsbeobachtung stattfinden. Aus diesem Grund soll der Patient erst für die Studie identifiziert werden, nachdem die Entscheidung über die Therapie getroffen worden ist.

7 Kohortenstudien sind Beobachtungsstudien, bei denen zuerst eine repräsentative Stichprobe der zu untersuchenden Grundgesamtheit definiert wird. Diese repräsentative Stichprobe wird dann systematisch über einen gewissen Zeitraum anhand genau festgelegter Zielvariablen beobachtet. Kohortenstudien ermöglichen Aussagen über die zu interessierenden Risiken und den Vergleich dieser Risiken zwischen den verschiedenen Beobachtungsgruppen.

3.6 ARZNEIMITTELVERORDNUNGSSTUDIEN

Arzneimittelverordnungsstudien untersuchen die Verordnungsrealität unter den verschiedensten Bedingungen. Sie dienen der Erfassung des tatsächlichen Umgangs mit Arzneimitteln in der klinischen Praxis. So war der Vergleich der Arzneimittelverordnungen zwischen den neuen und alten Bundesländern in den ersten Jahren der Wiedervereinigung ein Ziel von Arzneimittelverordnungsstudien. Wesentliche Ziele der Arzneimittelverordnungsstudien können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- ▶ die Darstellung von Änderungen im Arzneimittelverordnungsverhalten über einen definierten Zeitraum.
- ▶ die Quantifizierung der Effekte von interventionellen Maßnahmen auf die Arzneimittelverordnung u. a.,
 - Veränderungen der Arzneimittelverordnung nach Publikation einer Therapieempfehlung
 - Effekte eines klinisch-pharmakologischen Konsildienstes
 - Qualitätszirkeln zur Pharmakotherapie im niedergelassenen Bereich.
- ▶ die Klarstellung der Defizite im Arzneimittelverordnungsverhalten.
- ▶ die Erfassung des Einflusses von Korrekturmaßnahmen und die Evaluierung der Korrekturmaßnahmen.
- ▶ Aufzeigen von Defiziten in der Umsetzung von Therapieempfehlungen
- ▶ Eventuelle Aufdeckung bedrohlicher Interaktionen eines Medikamentes mit anderen Medikamenten

Durch Ergebnisse aus den Arzneimittelverordnungsstudien können unnötige Verordnungen verhindert und die Verschreibung preiswerter Alternativen gefördert werden. Außerdem kann der Einsatz von Arzneimitteln mit zweifelhaftem Nutzen reduziert werden.

3.7 THERAPIEOPTIMIERUNGSSTUDIEN

Therapieoptimierungsstudien sind systematische Untersuchungen, die prospektiv durchgeführt werden. Dabei werden unterschiedliche bereits zugelassene Arzneimittel unter verschiedenen Bedingungen getestet:

- ▶ bei komplexen Therapieregimes, z. B. Anwendung mehrere Arzneimittel
- ▶ unter nicht zugelassenen Indikationen
- ▶ mit nicht zugelassenen Dosierungen

Therapieoptimierungsstudien werden meist von Ärztenetzwerken initiiert. Ein gutes Beispiel für die Therapieoptimierungsstudien sind die meisten Studien im Bereich Lymphome und Leukämie.

4 Off-Label Einsatz von Medikamenten

Off-Label Einsatz von Medikamenten bzw. Heilversuche sind nicht als klinische Prüfung zu bezeichnen. Sind alle zur Verfügung stehenden Therapiemaßnahmen bei einer Erkrankung ausgeschöpft, kann eine für diese Erkrankung nicht zugelassene Substanz eingesetzt werden. Nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung der toxikologischen Befunde, der pharmakologischen Eigenschaften der Substanz sowie der bisher verfügbaren klinischen Erkenntnisse kann der Off-Label Einsatz unter der Verantwortung des behandelnden Arztes durchgeführt werden. Somit liegt diese Entscheidung im Ermessen des behandelnden Arztes. Da die Off-Label Einsätze definitionsgemäß keine klinischen Prüfungen, sondern rechtlich gesehen Handlungen aus dem rechtfertigen Notstand (§ 34 StGB) sind, so übernimmt der Hersteller der Substanz normalerweise keine Mitverantwortung an dem Off-Label Einsatz einer Substanz. Aus diesem Grund ist er nicht verpflichtet eine Probandenversicherung (§ 40 Absatz 1 Nr. 8 AMG) abzuschließen. Außerdem ist es nicht notwendig eine Ethikkommission einzuschalten.

Die Rechtsgrundlage für diesen Therapieversuch liefert der Paragraph § 34 StGB. Der § 34 StGB lautet: „Wer in einer gegenwärtigen, nicht anders abwendbare Gefahr für Leben, Leib, Freiheit, Ehre, Eigentum oder ein anderes Rechtsgut eine Tat begeht, um die Gefahr von sich oder einem anderen abzuwenden, handelt nicht rechtswidrig, wenn bei Abwägung der widerstreitenden Interessen, namentlich der betroffenen Rechtsgüter und des Grades der ihnen drohenden Gefahren, das geschützte Interesse das beeinträchtigte wesentlich überwiegt. Dies gilt jedoch nur, soweit die Taten ein angemessenes Mittel darstellen, um die Gefahr abzuwenden.“

Vor Beginn eines Off-Label Einsatzes müssen folgende Schritte eingeleitet werden:

- ▶ Patienteneinverständnis gemäß der allgemeinen Therapie
- ▶ Schriftliche Dokumentation der Verantwortungsübernahme durch behandelnden Arzt

5 Praktischer Ablauf der klinischen Prüfung

Der Ablauf der klinischen Prüfung kann in drei Hauptschritten unterteilt werden:

1. Beginn der klinischen Prüfung
2. Verlauf der klinischen Prüfung
3. Ende der klinischen Prüfung

5.1 BEGINN DER KLINISCHEN STUDIE

Vor Beginn jeder klinischen Prüfung sollten folgende Schritte unternommen werden:

1. Bestimmung des Leiters der klinischen Prüfung
2. Selektion klinischer Zentren
3. Beantragung einer EudraCT-Nummer
4. Positive Bewertung der federführenden Ethikkommission
5. Genehmigung der klinischen Prüfung durch die Bundesoberbehörde
6. Anzeige der klinischen Studie bei der Überwachungsbehörde

5.1.1 *Bestimmung des Leiters der klinischen Prüfung*

Nach § 4 Absatz 25 AMG ist der Prüfer in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt oder in begründeten Ausnahmefällen eine andere Person, deren Beruf auf Grund seiner wissenschaftlichen Anforderungen und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert. So kann der Leiter der klinischen Prüfung ein nicht Mediziner sein. Wird eine Prüfung in einer Prüfstelle von mehreren Prüfern vorgenommen, so ist der verantwortliche Leiter der Gruppe der Hauptprüfer. Nach § 40 Absatz 5 AMG muss der Hauptprüfer an einem klinischen Zentrum ein Arzt sein, der eine mindestens zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln nachweisen kann. Die Verantwortlichkeiten des Hauptprüfers können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- ▶ Medizinisch qualifiziert und klinisch kompetent sein
- ▶ Genügende Erfahrung in der klinischen Bewertung von Arzneimitteln haben
- ▶ Mindestens zwei Jahre Erfahrung in der Durchführung klinischer Studien haben
- ▶ Spezielle Fachkenntnisse in der Pathologie und der klinischen Behandlung der jeweils untersuchten Krankheit oder des vorliegenden Zustands haben
- ▶ Ethische und berufliche Integrität besitzen

Der Leiter der klinischen Prüfung (LKP) muss sich fortlaufend über das in der Prüfung befindliche Arzneimittel, insbesondere über auftretende Risiken informieren. Dadurch sollte er fortlaufend in der Lage sein, die ärztliche Vertretbarkeit der klinischen Prüfung beurteilen zu können. Außerdem hat er für die Unterrichtung der beteiligten Prüfärzte über alle für die Durchführung der Prüfung wichtigen Erkenntnisse, insbesondere aufgetretener Nebenwirkungen oder sonstiger Risiken, zu sorgen. Im Rahmen der klinischen Prüfung muss der LKP folgende Punkte entscheiden:

- ▶ Beginn der klinischen Prüfung
- ▶ Fortsetzung der klinischen Prüfung
- ▶ Unterbrechung der klinischen Prüfung
- ▶ Änderung der klinischen Prüfung
- ▶ Abbruch der klinischen Prüfung

5.1.2 *Selektion klinischer Zentren*

Für die Teilnahme an einer klinischen Prüfung muss der Sponsor folgende Merkmale eines klinischen Zentrums sicherstellen:

- ▶ Eignung des Prüfärztes. Er muss bekannt sein für hohe ethische Standards und berufliche Integrität, Verfügbarkeit für den gesamten Zeitraum der Studie, Bereitschaft zur Qualitätssicherung und -verbesserung:
 1. Vertrautheit mit den Eigenschaften der Prüfmedikation
 2. Ausreichende Informierung seiner an der klinischen Studie beteiligten Mitarbeiter
 3. Nachweis seiner Qualifikation durch einen aktuellen Lebenslauf und/oder anderer Dokumente
 4. Erstellung einer Liste von an der Studie beteiligten Mitarbeitern
 5. Einverständnis mit dem Monitoring vor, während und nach der Studie sowie Audits und Inspektionen als Kontrollmaßnahmen
 6. Genaue Kenntnisse von Studiendurchführung gemäß ICH-GCP-Empfehlungen
 7. Gewährung von ausreichender Zeit für die Studiendurchführung
 8. Gewährleistung der medizinischen Versorgung der Studienteilnehmer, insbesondere beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen einschließlich klinisch relevanter Laborwertabweichungen
 9. Nach dem unterschriebenen Prüfplan zu arbeiten, sowie mögliche Abweichungen vom Prüfplan zu erklären und zu dokumentieren
 10. Verwendung der Prüfmedikation nur gemäß Prüfplan, ordnungsgemäße Aufbewahrung und umfassende Dokumentation der Verwendung

11. Einhaltung der Randomisierung und Öffnung der Notfallumschläge nur im Einklang mit dem Prüfplan und dies ausreichend dokumentieren
 12. Umfassende Aufklärung der Patienten
 13. vollständig, lesbare, zeitnahe und korrekte Erhebung der Daten gemäß den Studienanforderungen und ordnungsgemäße Dokumentation, nachvollziehbare und angemessene Durchführung der Korrekturen sowie Einhaltung der Fristen zur Aufbewahrung der Studiendokumente nach der Studiendurchführung
 14. schnellstmöglich detaillierte Meldung der Daten zur Sicherheit der Studienteilnehmer an den Sponsor, insbesondere bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen an den Sponsor und der zuständigen Ethikkommission
- ▶ Vorhandensein ausreichender räumlicher und apparativer Möglichkeiten für Durchführung der klinischen Prüfung
 - ▶ Vorhandensein einer angemessenen großen Zahl geeigneter Patienten. Retrospektiver Nachweis über die Zahl der Patienten, welche in einer vergangenen Zeitspanne die Auswahlkriterien der Studien erfüllt hätten.
 - ▶ Ausreichende Ressourcen (Zeit, Personal) für die Durchführung der klinischen Prüfung
 - ▶ Adäquate Möglichkeiten zur Aufbewahrung und Bearbeitung von Studienmaterialien
 - ▶ Gesicherte Einsicht in Patientenunterlagen
 - ▶ Akzeptable Honorarvorstellung

In einem klinischen Zentrum kann es neben dem Hauptprüfarzt (Principal Investigator) noch folgende Personen geben:

- ▶ Co-Investigator (weitere Prüfarzte)
- ▶ Studienkoordinator
- ▶ Studienassistent
- ▶ Study Nurse

5.1.3 Beantragung einer EudraCT-Nummer

Vor Beginn jeder klinischen Studie muss der Sponsor einer klinischen Prüfung eine EudraCT-Nummer bei der „European Clinical Trials Database“ beantragen. Sie ist erforderlich, um eine klinische Prüfung in Europa zu starten. Die EudraCT-Nummer ist für jede klinische Prüfung einzigartig. Eine bereits vergebene Nummer kann nicht mehr für andere Prüfungen verwendet werden. Zweck der EudraCT Datenbank ist:

- ▶ einen Überblick über alle klinischen Versuche in der europäischen Gemeinschaft zu verschaffen
- ▶ die Kommunikation zwischen Behörden der Mitgliedsstaaten in Bezug auf klinische Versuche zu erleichtern
- ▶ die fortwährenden, abgeschlossenen oder beendeten klinischen Versuche, die an einem Ort oder an mehreren Orten in der Gemeinschaft durchgeführt wurden zu kennzeichnen, z. B.:
 - durch Indikation/Erkrankung des Untersuchungsbereichs
 - durchgeführt von einem bestimmten Sponsor
 - mit einem bestimmten Produkt
 - mit einem bestimmten Patientenkollektiv
 - Art der Nebenwirkungen
- ▶ klinische Versuchsstatistiken zu erzeugen
- ▶ Identifikation der klinischen Versuche, des Sponsors und der medizinischen Untersuchungsprodukte, um:
 - die Schnittstelle zwischen klinischen Versuchsinformationen zu stützen (in EudraCT)
 - zum Bündeln der Berichte über die vermuteten unerwarteten ersten nachteiligen Reaktionen (in der Eudravigilance Datenbank des klinischen Probemoduls).
- ▶ Informationen über die Inspektionen, die durch die zuständigen Kontrollbehörden, in Bezug auf die GCP und GMP im Rahmen der klinischen Versuche, durchgeführt worden sind:
 - für ein bestimmtes Produkt
 - für einen bestimmten klinischen Versuch
 - für einen bestimmten Sponsor
 - für ein spezifiziertes klinisches Zentrum
 - Systeminspektionen von Sponsor/CRO/Laboratorien/klinischen Service etc.
- ▶ Benachrichtigung aller zuständigen Behörden, wenn eine klinische Prüfung aus Sicherheitsgründen beendet wurde.

Vor der Beantragung einer EudraCT-Nummer muss ein EudraCT-Sicherheitscode beantragt werden. Dieser Sicherheitscode ist ab dem Zeitpunkt der Vergabe für nur 24 Stunden gültig. Er kann lediglich für die Anforderung einer EudraCT-Nummer verwendet werden. Während der Beantragung der EudraCT-Nummer kontrolliert das EudraCT-System, ob die in das Formular eingegebene Prüfplan-Code-Nummer des Sponsors in der EudraCT-Datenbank einzigartig ist. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass verschiedene Sponsoren dieselbe Prüfplan-Codenummer

für ihre klinischen Prüfungen verwenden. Es kann jedoch vorkommen, dass die eingegebene Prüfplan-Codenummer des Sponsors bereits in der Datenbank existiert. In diesem Fall wird eine entsprechende Warnmeldung angezeigt. Innerhalb der Europäischen Gemeinschaft ist die EudraCT Nummer die einzig wahre Referenznummer für die klinische Prüfung des Sponsors. EudraCT Datenbank:

- ▶ ist ein Register für alle klinischen Prüfungen in der europäischen Gemeinschaft
- ▶ enthält Informationen über den Inhalt der klinischen Prüfungen
- ▶ enthält Anfangs- und Endpunkt der klinischen Versuche
- ▶ enthält Berichte der vermuteten, unerwarteten, ernsten, nachteiligen Reaktionen (SUSARs), die mit der Testsubstanz in Verbindung stehen.

Zugang zu EudraCT-Antragsformulare erfolgt über <http://EudraCT.emea.eu.int/>

- ▶ 1. Schritt: Der Antragsteller erhält einen Sicherheitscode
- ▶ 2. Schritt: Der Antragsteller erhält eine EudraCT-Nummer

5.1.3.1 *Beantragung eines EudraCT Sicherheitscodes*

Ein EudraCT-Sicherheitscode ist für die Beantragung einer EudraCT-Nummer erforderlich. Er kann lediglich für die Anforderung einer einzigen EudraCT-Nummer verwendet werden. Deswegen soll der Sicherheitscode nicht zu lange vor der geplanten Anforderung der EudraCT-Nummer beantragt werden.

5.1.3.2 *EudraCT-Nummer*

EudraCT-Nummer muss verwendet werden für:

- ▶ den Antrag zur Genehmigung der klinischen Prüfung bei der Bundesoberbehörde
- ▶ den Antrag zur Bewertung der klinischen Prüfung bei der Ethikkommission
- ▶ die Einreichung von Amendments
- ▶ den Abschlussbericht der klinischen Prüfung
- ▶ die Meldung von SUSAR Berichten

5.1.3.3 *Quarantäne-Bereich*

Der Sponsor reicht die benötigten Unterlagen in elektronischem Format in den Quarantäne-Bereich ein. Aus dem Quarantäne-Bereich werden die Unterlagen durch die Bundesbehörde nach Überprüfung und Bestätigung in die EudraCT Datenbank transformiert. Jeder Sponsor hat vollen Zugriff auf seine eigenen Daten im Quarantäne-Bereich. Der Quarantäne-Bereich hat einen separaten Bereich für den Sponsor, wo er seine Unterlagen vor dem Einreichen vorbereiten kann. Die Bun-

desbehörde wird dem Sponsor eine aktualisierte Version der Daten, die in die EudraCT-Datenbank eingegeben werden, zur Verfügung stellen. Diese Vorgehensweise erlaubt dem Sponsor über die aktuellste Version seiner Daten im Quarantäne-Bereich zu verfügen.

Für die klinischen Prüfungen, die in verschiedenen Ländern ablaufen, fügt die Behörde des ersten Mitgliedslands die eingereichten Dokumente in die EudraCT Datenbank ein. Die Behörden der anderen Mitgliedsländer bestätigen die vorhandenen Daten und fügen die länderspezifischen Daten hinzu. Bei Abweichung der eingereichten Daten wird der Sponsor zur Klärung benachrichtigt werden.

5.1.3.4 *Qualität der eingegebenen Daten*

Die Verantwortung für die Qualität und Qualitätskontrolle der Daten liegt in der Verantwortlichkeit der Partei, welche die Dateneintragung, die Genauigkeit und die Vollständigkeit der Daten sicherstellen lässt. Der Sponsor ist für die Richtigkeit der eingegebenen Daten verantwortlich, die bei den zuständigen Behörden eingereicht werden. Im Gegensatz zum Sponsor ist die zuständige Bundesbehörde für die Daten verantwortlich, die sie in die Datenbank auf Basis der eingereichten Unterlagen des Sponsors eingibt.

5.1.3.5 *Zugriff auf EudraCT Datenbank*

Auf die EudraCT Datenbank haben folgende Institutionen Zugriff:

- ▶ die zuständigen Behörden der Europäischen Mitgliedsstaaten
- ▶ die Kommission der Europäischen Gemeinschaft

Nach § 14 Absatz 3 GCP-Verordnung zu AMG (Mitteilungspflichten der zuständigen Bundesbehörde) übermittelt die Bundesbehörde Angaben an die EudraCT-Datenbank, insbesondere:

- ▶ Angaben über die Genehmigung der klinischen Prüfung durch die zuständige Bundesbehörde
- ▶ Angaben über die zustimmende Bewertung der klinischen Prüfung durch die federführende Ethikkommission
- ▶ Änderungen des Antrags auf Genehmigung der klinischen Prüfung nach § 9 Absatz 2 Satz 2 GCP-V
- ▶ Nachträgliche Änderungen nach § 10 GCP-V
- ▶ Beendigung der klinischen Prüfung
- ▶ Angaben über durchgeführte Inspektionen zur Überprüfung der Übereinstimmung mit den GCP-Leitlinien

Nach dem Willen der Europäischen Kommission sollen der EudraCT-Modul und die Eudravigilance-Datenbank bestimmte Daten einem breiteren Publikum zugänglich gemacht werden, sodass zukünftig Kerninformationen zu laufenden klinischen Prüfungen vergleichbar zur US-Datenbank des NIH (<http://www.clinicaltrials.gov>) öffentlich einsehbar sind.

5.1.4 Antrag zur Bewertung bei der Ethikkommission

Die EU-Richtlinie zur Antragsstellung bei den Ethikkommissionen sieht die so genannten Module 1 und 2 vor. Nahezu alle Angaben zur Antragstellung, wie in § 7 Absatz 2 und 3 der GCP-V angegeben, können durch eine angemessene Erstellung von Modul 1 und 2 beantwortet werden. Die einzelnen Fragen in Modul 1 und 2 sind inhaltlich umfassend und angemessen zu beantworten. Querverweise auf den Prüfplan oder die Prüferinformation sollen vermieden werden.

Vor Beginn einer klinischen Prüfung erhält die federführende Ethikkommission durch den Sponsor folgende Dokumente:

- ▶ Kopie des Bestätigungsschreibens für EudraCT-Nummer
- ▶ Unterzeichnetes Begleitschreiben in deutsch mit:
 - EudraCT-Nummer
 - Prüfplancode
 - Titel
 - Besonderheiten der klinischen Prüfung
 - Literaturangaben zu den zitierten Informationen
- ▶ Unterzeichneten Prüfplan von:
 - Hauptprüfer/LKP
 - Sponsor/Vertreter
 - vollständiger Titel/Arbeitstitel
 - EudraCT-Nummer
 - Prüfplancode
 - Datum der Fassung und Version
- ▶ Deutsche Zusammenfassung des Prüfplans
- ▶ Investigator Broschüre (enthält Information(en) zum zu prüfenden Produkt)
- ▶ schriftliche Aufklärung des Probanden/Patienten (blanko)
- ▶ Einverständniserklärung des Probanden/Patienten (blanko)
- ▶ Versicherungspolice
- ▶ Angaben über Sponsor und gegebenenfalls über seinen Vertreter in anderen Staaten der EU, EWR

- ▶ Angaben über alle beteiligte Prüfarzte und Einrichtungen gegebenenfalls Zentrallabor
- ▶ Lebensläufe der Prüfer, oder andere Qualifikationsnachweise
- ▶ Beruf von nichtärztlichen Prüfern und besondere Gegebenheiten, die ihre Mitwirkung rechtfertigen
- ▶ Vergütung der Prüfer und Entschädigung der Versuchspersonen
- ▶ Angaben zur Eignung der Prüfstelle
- ▶ Vorgesehene Verträge zwischen dem Sponsor und den Prüfstellen
- ▶ Bei multizentrischen Studien die Liste der beteiligten Ethikkommissionen
- ▶ sowie andere Informationen zu der jeweiligen klinischen Studie.

Außerdem müssen dem Antrag noch folgende Unterlagen beigelegt werden:

- ▶ Bezeichnung und Charakterisierung der Prüfpräparate
- ▶ Gegenstand der klinischen Prüfung und ihre Ziele
- ▶ Anzahl, Alter und Geschlecht der teilnehmenden Probanden/Patienten
- ▶ Kriterien für Personenwahl sowie statistische Erwägungen
- ▶ Begründung für Geschlechtsverteilung
- ▶ Weiterbehandlungsplan bzw. medizinische Betreuung nach Ende der Studie
- ▶ Ablehnende Bewertung anderer Ethikkommissionen
- ▶ Bereits erteilte Ablehnung anderer Behörden
- ▶ Zustimmende Bewertung einer Ethikkommission
- ▶ Genehmigung der Behörde mit Auflagen
- ▶ Erklärung, dass betroffene Personen, die der Weitergabe nicht zustimmen, nicht in die klinische Studie eingeschlossen werden.

Der Sponsor kommuniziert während der Beratungszeit nur mit der federführenden Ethikkommission. Er reicht alle Unterlagen bei der federführenden Ethikkommission ein. Eine Kopie der eingereichten Unterlagen wird an die anderen beteiligten Ethikkommissionen geschickt. Diese müssen innerhalb von 30 Tagen der federführenden Ethikkommission eine Stellungnahme zur Eignung des Prüfarztes/Prüfzentrums zuleiten. Ferner können sie sich zu übergeordneten Aspekten der geplanten klinischen Prüfung äußern (interne Mitberatung). Jedoch können sie kein Veto gegen die klinische Prüfung einlegen. Die federführende Ethikkommission hat die Aufgabe, die Mitteilungen der beteiligten Ethikkommissionen angemessen zu bewerten. Um die engen Zeitfristen einhalten zu können, wurde eine Datenbank zur Kommunikation zwischen den verschiedenen Ethikkommissionen eingerichtet.

Nach der abschließenden Beratung der federführenden Ethikkommission wird der Sponsor informiert, ob eine zustimmende Bewertung erteilt wird oder weitere Un-

unterlagen nachzureichen sind. Bei den sprachlichen Änderungen wird die federführende Ethikkommission eindeutige Formulierungen an den Sponsor weiterleiten, da dieser Sponsor nur ein einziges Mal die Möglichkeit hat, Unterlagen nachzureichen. Die federführende Ethikkommission erstellt das nationale Votum. Im positiven Votum der Ethikkommission werden die positiv beurteilten Prüfärzte/Prüfzentren und die beteiligten Ethikkommissionen aufgeführt. Bei einer Ablehnung hat der Antragsteller das Recht, gegen die Stellungnahme der federführenden Ethikkommission Einspruch einzulegen.

Wenn nach Erstellung des Votums ein neues Prüfzentrum an der klinischen Prüfung teilnehmen soll, sind alle Unterlagen bei der neuen, beteiligten Ethikkommission einzureichen. In diesem Fall sollte die federführende Ethikkommission zeitgleich benachrichtigt werden. Wenn ein neuer Prüfarzt/ein neues Prüfzentrum im Geltungsbereich einer schon zuvor beteiligten Ethikkommission neu hinzukommen soll, so sind nur die Unterlagen zur Eignung des neuen Prüfarztes/Prüfzentrums an die zuständige Ethikkommission zu leiten. Wenn die Ethikkommission die lokale Eignung der einzelnen Prüfärzte/Prüfzentren befürwortet oder ablehnt, wird dies dem Sponsor durch die federführende Ethikkommission mitgeteilt.

Während der Durchführung der klinischen Prüfung hat die federführende Ethikkommission eine Schlüsselrolle. Nachträgliche Änderungen sind der federführenden und den beteiligten Ethikkommissionen zuzuleiten. Die federführende Ethikkommission erstellt innerhalb von 20 Tagen eine zustimmende oder ablehnende Bewertung der neu eingereichten Unterlagen. Im Verlauf der klinischen Prüfung werden der federführenden Ethikkommission folgende Unterlagen vorgelegt:

- ▶ Sicherheitsbericht/Jahresbericht
- ▶ aktualisierte Versionen der Prüferinformation
- ▶ der Abschlussbericht

Ein vorzeitiges Ende der klinischen Prüfung in einem Prüfzentrum ist der federführenden Ethikkommission und der jeweils lokal beteiligten Ethikkommission mitzuteilen. Außerdem muss ein vorzeitiger Studienabbruch der federführenden und allen beteiligten Ethikkommissionen mitgeteilt werden.

Die berichtspflichtigen unerwünschten Ereignisse, die im Rahmen der klinischen Prüfung passieren, sind der federführenden und der jeweils lokal beteiligten Ethikkommission, in deren Geltungsbereich das Ereignis beobachtet wurde, zuzuleiten. Die berichtspflichtigen Zwischenfallmeldungen müssen nicht an alle beteiligten Ethikkommissionen verschickt werden.

Durch die Prüfung der eingereichten Dokumente sollen die Ethikkommissionen bestätigen, dass die Sicherheit, die Rechte und die Menschenwürde der Versuchsperson in der geplanten klinischen Prüfung gewahrt bleiben.

Folgende Fragen werden u. a. durch Ethikkommissionen nachgegangen:

- ▶ Sind alle entscheidenden Punkte in der Aufklärung für die Versuchsperson ausreichend gut erklärt?
- ▶ Geht aus der Aufklärung eindeutig hervor, dass die Teilnahme oder die nicht Teilnahme keine Nachteile mit sich bringt?
- ▶ Ist das Risiko für die Versuchsperson gemäß den Vorgaben im Prüfplan minimiert?
- ▶ Entsprechen die klinische Prüfung und der Inhalt des Prüfplanes mit sämtlichen Anhängen internationalem Standard und dem Stand der Wissenschaft?
- ▶ Ist das Ziel der klinischen Prüfung mit dem vorgegebenen Aufbau der Prüfung erreichbar?

Nach der Überprüfung der oben genannten Punkte erfolgt das Votum der Ethikkommission. Die Stellungnahme der Ethikkommission kann sein:

- ▶ zustimmend
- ▶ zustimmend mit Bedingungen
- ▶ ablehnend mit Begründung

5.1.5 Antrag auf Genehmigung bei der Bundesoberbehörde

Nach § 42 Absatz 2 AMG ist eine implizite bzw. explizite Genehmigung der Bundesoberbehörde vor Beginn einer klinischen Prüfung zwingend erforderlich. Der Sponsor ist verpflichtet in schriftlicher Form einen Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung bei zuständiger Bundesoberbehörde zu stellen. Bei diesem Antrag muss die EudraCT-Nummer angegeben werden. Außerdem müssen dem Antrag noch folgende Unterlagen beigelegt werden:

- ▶ Bezeichnung und Charakterisierung der Prüfpräparate
- ▶ Gegenstand der klinischen Prüfung und ihre Ziele
- ▶ Anzahl, Alter und Geschlecht der teilnehmenden Probanden/Patienten
- ▶ Kriterien für Personenwahl sowie statistische Erwägungen
- ▶ Begründung für Geschlechtsverteilung
- ▶ Weiterbehandlungsplan bzw. medizinische Betreuung nach Ende der Studie
- ▶ Ablehnende Bewertung anderer Ethikkommissionen
- ▶ Bereits erteilte Ablehnung anderer Behörden
- ▶ Zustimmende Bewertung einer Ethikkommission

- ▶ Genehmigung von Behörde mit Auflagen
- ▶ Erklärung, dass betroffene Personen, die der Weitergabe nicht zustimmen, nicht in die klinische Studie eingeschlossen werden.

5.1.6 Anzeige der klinischen Prüfung

Nach § 67 Satz 1 AMG muss der Beginn einer klinischen Prüfung in einem Prüfzentrum der zuständigen Landesüberwachungsbehörde angezeigt werden. In der Anzeige müssen nach § 40 Absatz 1 Satz 3 Nr. 1 AMG der Sponsor, sofern vorhanden, dessen Vertreter sowie sämtliche Prüfer, soweit erforderlich auch mit Angabe der Stellung als Hauptprüfer oder Leiter der klinischen Prüfung namentlich benannt werden.

5.1.7 Fristen zum Beginn der klinischen Prüfung

Folgende Fristen sind zu Beginn der klinischen Prüfung zu beachten:

- ▶ Eingangsbestätigung des eingereichten Antrags durch Ethikkommission ≤ 10 Tage
- ▶ Formmängelbeseitigung an Ethikkommission in max. 14 Tagen
- ▶ Bewertung durch Ethikkommission ≤ 60 Tage bzw. nach § 8 GCP-V
- ▶ Eingangsbestätigung des eingereichten Antrags durch Bundesoberbehörde ≤ 10 Tage
- ▶ Formmängelbeseitigung an Bundesoberbehörde in max. 14 Tagen
- ▶ Beantworten der Einwände der Bundesoberbehörde innerhalb von max. 90 Tagen, ansonsten erfolgt die Ablehnung
- ▶ Implizite Genehmigung durch Bundesoberbehörde ≤ 30 nach Antrag
- ▶ Explizite Genehmigung durch Bundesoberbehörde ≤ 60 Tage bzw. nach § 9 GCP-V

5.2 VERLAUF DER KLINISCHEN PRÜFUNG

Liegen eine positive Bewertung der Ethikkommission und Genehmigung der Bundesoberbehörde bereits vor, so kann mit der klinischen Prüfung begonnen werden. Zu diesem Zweck müssen die klinischen Zentren initiiert werden. Folgende Schritte erfolgen u. a. im Ablauf einer klinischen Prüfung:

- ▶ Initiierung des klinischen Zentrums
- ▶ Patientenaufnahme in die klinische Prüfung
- ▶ Datenerhebung durch das Prüfzentrum
- ▶ Datenweitergabe an den Sponsor
- ▶ Monitoring der erhobenen Daten
- ▶ Auditieren des Prüfzentrums

5.2.1 *Initiierung des Prüfzentrums*

Der Start einer klinischen Prüfung in einem Prüfzentrum wird Initiierung genannt. Zur Initiierung müssen alle rechtlichen und organisatorischen Aspekte der Prüfung vollständig abgeklärt sein. Folgende Unterlagen müssen bei der Initiierung im Prüf- arztordner vorliegen:

- ▶ Investigator Broschüre
- ▶ Prüfplan
- ▶ Handhabung des biologischen Materials
- ▶ Patienteninformation und Einverständniserklärung
- ▶ ICH-GCP-Empfehlungen (-Guidelines)
- ▶ Deklaration von Helsinki
- ▶ Rechtliche Aspekte
 - Positive Bewertung der Ethikkommission
 - Genehmigung der Bundesoberbehörde (BfArM oder PEI)
 - Anzeige bei der Überwachungsbehörde
- ▶ Labor
 - Labornormwerte
 - Laborzertifikate
- ▶ Unterschriebene Prüfplanzustimmung
- ▶ Prüfarztvertrag (kann auch an einem separaten Ort aufbewahrt werden!)
- ▶ Versicherungspolice
- ▶ Prüfmedikation
 - Dokumentationsbogen
 - Importbestimmungen
 - Eventuell die Notfallumschläge zur Entblindung des Randomisierungs- codes
- ▶ Monitoring
 - Monitoring Log-Buch
- ▶ Prüfzentrum
 - Identifikationsliste
 - Verantwortlichkeitsliste
 - Lebensläufe
- ▶ Dokumentation
 - Screening-Liste
 - Patientenidentifikationsliste
 - Dokumentationsbogen
- ▶ Randomisierung
 - Randomisierungsobliegenheiten

- Randomisierungsbogen
- Randomisierungs-Faxnummer

5.2.2 Patientenaufnahme in klinische Prüfung

Nach der Identifizierung der geeigneten Patienten für die klinische Prüfung wird der Patient vom Prüfarzt über die Risiken und Nutzen der klinischen Prüfung aufgeklärt. Ist der Patient mit seiner Teilnahme an der klinischen Prüfung einverstanden, so muss er dies schriftlich auf einer Einverständniserklärung mit seiner Unterschrift und Datum bekunden. Erst nach der schriftlichen Zustimmung des Probanden/Patienten werden die Ausgangsuntersuchungen, die für die Durchführung der klinischen Prüfung unabdingbar sind, durchgeführt und die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Treffen alle Kriterien zu und liegen die Ausgangsuntersuchungen vollständig vor, so wird der Patient für die klinische Prüfung angemeldet und die Therapie eingeleitet.

5.2.3 Datenerhebung durch Prüfzentrum

Alle diagnostischen Maßnahmen, Therapiemaßnahmen und Nebenwirkungen müssen vom Prüfzentrum in elektronischer und/oder schriftlicher Form festgehalten werden.

5.2.4 Datenweitergabe an Sponsor

Im Verlauf der Therapie und nach Abschluss der Therapie werden die im Rahmen der klinischen Prüfung erhobenen Daten in anonymisierter Form in Prüfbogen dokumentiert und in verschiedenen Zeitabständen an die Datenbank weitergegeben.

5.2.5 Monitoring der erhobenen Daten

Die Einhaltung des Prüfplans und vollständige Dokumentation der Daten müssen während des Monitoring im Prüfzentrum überprüft werden. Zu diesem Zweck wird der Monitor in regelmäßigen Zeitabständen das Prüfzentrum besuchen. Während dem Monitorbesuch sollen folgende Punkte berücksichtigt werden:

- ▶ Abklärung von unerwünschten Ereignissen
- ▶ Überprüfung der Dokumentationsbögen und Durchführung der nötigen Korrekturen durch Studienpersonal
- ▶ Einsammeln der bereits vollständig dokumentierten und überprüften CRF's
- ▶ Kontrolle der Prüfarztordner nach:
 - Patienteneinverständniserklärung
 - Vollständigkeit der Patienten-Identifikationsliste

- Vollständigkeit des Authorisation-Log
 - Update der Laborzertifikate
 - Update der Medikationsliste
 - Korrespondenz
- ▶ Mitteilung an Studienpersonal über Stand der Studie

5.2.6 *Amendment*

Treten im Rahmen einer klinischen Prüfung Veränderungen ein, so müssen diese Veränderungen (Amendments) bekannt gegeben werden. Die Amendments müssen in erster Linie zur Beurteilung der jeweiligen Ethikkommission und BOB vorgelegt werden. Stimmt die Ethikkommission dem Inhalt eines Amendments zu, so treten diese Veränderungen in Kraft.

Manchmal müssen Patienteninformationen wegen einem Amendment angepasst werden. In einigen Fällen müssen die veränderten Patienteninformationen zur Kenntnisnahme der bereits eingeschlossenen Patienten bereitgestellt werden. Die Veränderungen werden in eine neue Protokollversion eingearbeitet. Folgende Punkte müssen bei einem Amendment berücksichtigt werden:

- ▶ Gleichzeitige Einreichung bei Ethikkommission und BOB
- ▶ Identifizierbar mit der Versionsnummer, Erstellungsdatum und eine Aufzählung der vorgenommenen Änderungen
- ▶ Grund für das Amendment
- ▶ Einreichung von allen veränderten Dokumenten:
 - Eine neue Version der Investigator Brochure
 - Eine neue Nutzen-Risiko-Analyse, wenn es erforderlich ist
 - Eine neue Patienteninformation

5.2.6.1 *Substantial Amendments*

Substantial Amendments können Änderung im Prüfplan verursachen. Substantial Amendments zu klinischen Studien können als signifikant betrachtet werden, wenn sie:

- ▶ Punkte zur Sicherheit der teilnehmenden Patienten enthalten
- ▶ Punkte zur körperlichen oder mentalen Integrität der teilnehmenden Patienten enthalten
- ▶ Punkte zu wissenschaftlichem Wert der klinischen Studie enthalten
- ▶ Punkte zu Management der klinischen Studie enthalten
- ▶ Punkte zur Qualität und Sicherheit von Medizinprodukten, die im Rahmen der klinischen Studie eingesetzt werden, enthalten.

5.2.6.2 *Non-Substantial Amendments*

Der Sponsor muss nicht die Non-Substantial Amendments Ethikkommission und BOB vorlegen. Jedoch müssen diese Dokumente für eventuelle Kontrollen durch Behörden bereitgestellt werden. Die Non-Substantial Amendment können eingereicht werden.

5.2.6.3 *Urgent Amendments*

Zum Schutz der Probanden in einer klinischen Prüfung mit Arzneimitteln ist es dem Sponsor und dem Prüfer erlaubt, ohne vorherige Beratung eines Amendments alle notwendigen Maßnahmen zu ergreifen. Schutzmaßnahmen wie temporärer Abbruch der klinischen Prüfung bedarf keine Zustimmung der BOB. Der Sponsor muss jedoch die Ethikkommission und BOB schnellstmöglich über das Ereignis und die ergriffenen Maßnahmen informieren. Diese Benachrichtigung kann zuerst telefonisch und dann schriftlich erfolgen.

Sollte der Sponsor eine klinische Prüfung unterbrechen, so muss er die beteiligten Behörden und Ethikkommissionen innerhalb von 15 Tagen benachrichtigen. Die Unterbrechung soll solange anhalten, bis die zuständigen Ethikkommissionen und Behörden ihre Zustimmung zur Weiterführung der klinischen Prüfung geben.

5.2.7 *Auditieren des Prüfzentrums*

Auditieren ist das beste Mittel zur systematischen Prüfung einer klinischen Prüfung. Es wird zur Sicherstellung der Qualitätsanforderungen eingesetzt. Im Verlauf der klinischen Prüfungen können Audits im Prüfzentrum durch verschiedene Stellen durchgeführt werden u. a.:

- ▶ durch Auditoren des Sponsors
- ▶ durch Überwachungsbehörden der Bundesländer
- ▶ durch Zulassungsbehörden (EMEA, FDA)

5.2.8 *Fristen im Verlauf der klinischen Prüfung*

Folgende Fristen sind im Verlauf der klinischen Prüfung zu beachten:

- ▶ für Nachrekrutierung zusätzlicher Prüfer gilt die implizit zustimmende Bewertung der federführenden Ethikkommission ≤ 30 Tagen
- ▶ für bewertungspflichtige Änderungen an Prüfplan, Studienorganisation usw. erfolgt die Bewertung der federführenden Ethikkommission ≤ 20 Tagen
- ▶ für bewertungspflichtige Änderungen an Prüfplan, Studienorganisation usw. erfolgt die implizite Genehmigung der Bundesoberbehörde ≤ 20 Tagen

5.3 ENDE DER KLINISCHEN PRÜFUNG

Nach dem Abschluss der klinischen Prüfung werden alle erhobenen Daten in die Datenbank eingegeben. Bestehen keine offenen Fragen zu den erhobenen Daten, so erfolgt die Auswertung der klinischen Prüfung. Die Ergebnisse werden im Studienbericht zusammengetragen und veröffentlicht. Über das Ende der klinischen Prüfung müssen nicht nur die Ethikkommissionen, Bundesoberbehörden und Überwachungsbehörden, sondern gegebenenfalls auch Behörden anderer EU-Staaten und die FDA innerhalb von 90 Tagen nach Abschluss informiert werden.

5.3.1 *Auswertung und Darstellung der Ergebnisse*

Im Abschlussbericht werden die Studienergebnisse und die daraus zu ziehenden Schlussfolgerungen präsentiert. Der Abschlussbericht muss folgende Punkte beinhalten:

- ▶ statistische Auswertung anhand der im Prüfplan festgelegten Zielvariablen
- ▶ Bewertung der aufgetretenen Abweichungen vom Prüfplan
- ▶ Begründung jedes Ausschlusses von den in die Studie aufgenommenen Probanden von der Auswertung
- ▶ Angaben zu allen verwendeten statistischen Verfahren
- ▶ Darstellung der möglichen Einflussgrößen
- ▶ Beurteilung der Aussagefähigkeit der Prüfung

5.3.2 *Studienabbruch*

Die Beendigung der Studie kann für die einzelnen Studienteilnehmer erfolgen:

- ▶ Wegen Rücknahme der Einverständniserklärung des einzelnen Patienten
- ▶ Wegen schwerwiegender Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien
- ▶ Wegen vorzeitigen Studienabbruchs
- ▶ Wegen starker Toxizität

Das vorzeitige Ende der Studie wird gemeinsam von Sponsor und LKP getragen. Diese Entscheidung kann bedingt sein durch:

- ▶ Vorzeitigen Rekrutierungsstopp bedingt durch einen nicht zufriedenstellenden Rekrutierungsablauf. In diesem Fall kann das Studienziel nicht wie geplant erreicht werden. Die bereits aufgenommenen Patienten müssen jedoch die komplette Studienbehandlung und Beobachtung erhalten.
- ▶ Vorzeitiges Ende der Therapie kann durch negative Verschiebung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bedingt sein. Dies bedingt vorzeitiges Ende der Studientherapie bei allen eingeschlossenen Studienpatienten.

Wird eine Studie abgebrochen, so müssen die Ethikkommission und Bundesoberbehörde gegebenenfalls auch Behörden anderer EU-Staaten innerhalb einer Frist von 15 Tagen in Kenntnis gesetzt werden. Außerdem müssen Patienten schriftlich über das Ende der Studie und die weiteren therapeutischen Maßnahmen informiert werden. Die Entscheidung über Abbruch oder Weiterführung der Studie wird durch Beteiligung einer unabhängigen Expertenkommission getroffen.

5.3.3 *Ende der klinischen Prüfung*

Ist die gewünschte Patientenzahl erreicht und die Behandlung aller eingeschlossenen Patienten abgeschlossen, so kann die Studie als abgeschlossen betrachtet werden. Die ordnungsgemäß ausgefüllten Prüfbögen (CRF's) werden eingesammelt. Dabei ist zu beachten, dass ein Durchschlag oder eine Kopie der ausgefüllten Prüfbögen im Prüfzentrum verbleibt. Die Beendigung jeder klinischen Prüfung sollte bei den zuständigen Landesaufsichtsbehörden und den zuständigen Ethikkommissionen gemeldet werden.

5.3.4 *Studienbericht*

Nach Ende jeder klinischen Studie gibt ein umfassender Studienbericht die Ergebnisse der jeweiligen Studie wieder. Der Bericht wird unabhängig von Studienabbruch oder regulärem Studienabschluss erstellt. Für die fristgerechte Erstellung dieses Abschlussberichts ist der Sponsor verantwortlich. Die Zusammenfassung der essentiellen Daten wird an die Ethikkommission und an die Bundesoberbehörde innerhalb von einem Jahr berichtet.

5.3.5 *Abschluss der klinischen Prüfung im Prüfzentrum*

Der so genannte „Close out Visit“ dient zum Abschluss der klinischen Prüfung in einem Prüfzentrum. Vor diesem Besuch sollte die klinische Prüfung bei der Überwachungsbehörde abgemeldet sein. Der Prüfarztordner wird vervollständigt und mit Aufklebern versehen, aus denen hervorgeht, wie lange die Studienunterlagen aufbewahrt werden sollen. Beim Abschlussbesuch müssen folgende Punkte behandelt werden:

- ▶ Abgleich von den Prüfarzt- und Sponsorunterlagen
- ▶ Einsammeln von Prüfpräparaten
- ▶ Abklärung der Archivierung von Studienunterlagen

Der Sponsor und das Prüfzentrum sind verpflichtet die Studienunterlagen (wesentliche Studienunterlagen und Prüfbögen) für eine Frist von mind. 10 Jahren nach Ende bzw. Abbruch der Studie aufzubewahren.

5.3.6 Fristen zum Ende der klinischen Prüfung

Über das Ende der klinischen Studie muss die Bundesoberbehörde unterrichtet werden. Zur Unterrichtung bestehen folgende Fristen:

- ▶ Bei regulärem Ende ≤ 90 Tagen
- ▶ Bei Studienabbruch bzw. Studienunterbrechung ≤ 15 Tagen mit Nennung der Gründe

6 Rechtliche Voraussetzung

Die gesetzliche Grundlage zur Durchführung klinischer Studien ist durch AMG geregelt. Die Anwendung eines Medikaments im Rahmen der klinischen Prüfung dient zur Gewinnung von Erkenntnissen über den therapeutischen Wert eines Arzneimittels. Weiterhin soll die klinische Prüfung nach einer wissenschaftlichen Methode durchgeführt werden. So sind die klinischen Prüfungen als zwingende Voraussetzung für die Zulassung von neuen Arzneimitteln festgelegt worden (§ 22/2 Nr. 3 AMG). Im Rahmen der klinischen Prüfungen kommen §§ 26, 40, 41, 42, 64 und 67 AMG zur Geltung.

Die rechtlichen Grundlagen, die für die Durchführung klinischer Studien mit Arzneimitteln beachtet werden sollten, erstrecken sich auf folgende Punkte:

- ▶ Arzneimittelprüfrichtlinien § 26 AMG
- ▶ Ansässigkeit von Sponsor oder seinem Vertreter in einem EU-Mitgliedstaat oder EWR § 40 AMG
- ▶ Positive Nutzen-Risiko-Bewertung § 40 AMG
- ▶ Versuchsperson § 40, 41 AMG
- ▶ Ausreichende pharmakologische und toxikologische Untersuchungen § 40 AMG
- ▶ Risikobezogene Versicherung § 40 AMG
- ▶ Prüfarzt § 40 AMG
- ▶ Durchführung der klinischer Studien nach § 40, § 41 und § 42 AMG
- ▶ Positives Votum der zuständigen Ethikkommission § 40 AMG
- ▶ Genehmigung durch Bundesoberbehörde nach § 40 AMG
- ▶ Anzeige bei der zuständigen Landesaufsichtsbehörde § 67 AMG
- ▶ Überwachung der klinischen Studie § 64 AMG
- ▶ Zulassung des Produktes durch Bundesoberbehörde § 21 AMG
- ▶ Meldung von Nebenwirkungen § 63b AMG

Grundlage jeglicher Forschung am Menschen ist die Deklaration von Helsinki in ihrer jeweils neuesten Fassung. Als weltweite Empfehlung für alle Ärzte liefert sie die ethische Grundlage zur Durchführung klinischer Studien an Menschen. Die Punkte neun bis elf beschreiben die Aufklärung und Einverständnis des Patienten. Sie stimmen weitgehend mit AMG überein. Zusätzliche Passagen enthält die 10. Regelung:

„Ist die Versuchsperson vom Arzt abhängig oder erfolgte die Zustimmung zu einem Versuch möglicherweise unter Druck, so soll der Arzt beim Einholen der Einwilligung nach Aufklärung besondere Vorsicht walten lassen. In einem solchen Fall

sollte die Einwilligung durch einen Arzt eingeholt werden, der mit dem Versuch nicht vertraut ist und der außerhalb eines etwaigen Abhängigkeitsverhältnisses steht.“

Weitere Definitionen werden durch GCP geregelt⁸. Die GCP – Empfehlungen legen fest, wie die Aufklärung und Einwilligung des Patienten in den verschiedenen Situationen erfolgen sollen. Außerdem wird festgelegt, welche Informationen in den Aufklärungs- und Einwilligungsunterlagen vorhanden sein müssen. Folgende zusätzlichen Punkte werden im Vergleich zu AMG gefordert:

- ▶ die Formulierungen der mündlichen und schriftlichen Informationen sollen möglichst ohne Verwendung von Fachausdrücken erfolgen.
- ▶ der Patient soll nach dem Aufklärungsgespräch genügend Zeit haben, um sich zu entscheiden.
- ▶ alle Fragen des Patienten sollen zufrieden stellend beantwortet sein.
- ▶ ein unparteiischer Zeuge soll während des Aufklärungsgesprächs zugegen sein, wenn der Prüfungsteilnehmer oder sein gesetzlicher Vertreter nicht lesen kann. Er bestätigt durch seine Unterschrift, dass der Studienteilnehmer die Aufklärung erhalten und verstanden hat, sowie seine Einwilligung freiwillig abgegeben hat.

6.1 ARZNEIMITTELPRÜFRICHTLINIEN

Nach § 26 Absatz 1 AMG hat das Bundesministerium nach Anhörung von Sachverständigen aus der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis mit Zustimmung des Bundesrates allgemeine Verwaltungsvorschriften über die von der zuständigen Bundesoberbehörde an die analytische, pharmakologisch-toxikologische und klinische Prüfung sowie an die Rückstandsprüfung, die routinemäßig durchführbare Kontrollmethode und das Rückstandsnachweisverfahren zu stellenden Anforderungen zu erlassen. Die Vorschriften müssen dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen und sind laufend an diesen anzupassen. Außerdem sind Tierversuche durch andere Prüfverfahren zu ersetzen, wenn dies nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse im Hinblick auf den Prüfungszweck vertretbar ist.

6.2 PHARMAKOLOGISCH TOXIKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Nach § 40 Absatz 1 Satz 6 und 7 AMG darf die klinische Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange:

⁸ Die GCP (Good Clinical Practice) ist ein internationaler ethischer Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Veröffentlichung von klinischen Prüfungen am Menschen.

- ▶ eine dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende pharmakologisch-toxikologische Prüfung des Arzneimittels durchgeführt worden ist.
- ▶ jeder Prüfer durch einen für die pharmakologisch-toxikologische Prüfung verantwortlichen Wissenschaftler über deren Ergebnisse und die voraussichtlich mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken informiert worden ist.

6.3 NUTZEN-RISIKO-BEWERTUNG

Nach § 40 Absatz 1 Satz 2 AMG darf die klinische Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für die Person, bei der sie durchgeführt werden soll (betroffene Person), und der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind.

6.4 VERSUCHSPERSON

Nach § 40 und 41 AMG darf die klinische Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn die betroffene Person ausreichend schriftlich und mündlich informiert ist und sein Einverständnis schriftlich zur Teilnahme an der klinischen Prüfung gegeben hat.

6.4.1 Gesunde Probanden

§ 40 AMG regelt die Durchführung der klinischen Prüfungen bei einem gesunden Menschen. Nach diesem Paragraphen darf die klinische Prüfung eines Arzneimittels beim gesunden Menschen nur dann durchgeführt werden, wenn die Person, bei der sie durchgeführt werden soll, sein Einverständnis zu dieser Prüfung gegeben hat. Außerdem darf diese Person nicht in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung untergebracht sein. Es dürfen nur Medikamente bzw. Verfahren eingesetzt werden, die keine gesundheitlichen Schäden erwarten lassen. Diese Untersuchungen werden z. B. mit Blutdruckmedikamenten oder cholesterinsenkenden Mitteln durchgeführt.

6.4.2 Kranke Probanden

§ 40 und 41 AMG regeln die Durchführung der klinischen Prüfungen beim kranken Menschen. Die klinische Prüfung kann beim Kranken durchgeführt werden, wenn man dadurch Leben retten, Gesundheit wieder herstellen oder Leiden mindern kann. Ist ein Patient trotz Geschäftsunfähigkeit in der Lage, Wesen und Tragweite

der klinischen Prüfung zu verstehen, bedarf es seiner Einwilligung und der des gesetzlichen Vertreters. Im Falle seiner verminderten Fähigkeit seine Lage richtig einzuschätzen, genügt die Einwilligung seines gesetzlichen Vertreters. In allen Fällen ist eine Einwilligung erst wirksam, wenn davor eine entsprechende Aufklärung stattgefunden hat. Außerdem muss die Einwilligung schriftlich erfolgen. Sollte eine schriftliche Einwilligung nicht möglich sein, kann die Einwilligung auch mündlich an den Prüfarzt in Anwesenheit eines Zeugen erfolgen.

Im Falle einer Gefährdung des Behandlungserfolgs kann die Einwilligung des Patienten entfallen, wie z. B. bei Erkrankungen mit zu hoher psychologischer Belastung. Auf Verlangen des Patienten muss in diesem Fall die Aufklärung erfolgen.

6.4.3 Minderjährige Probanden

Klinische Prüfungen dürfen bei gesunden Minderjährigen nur mit diagnostischen Mitteln und Medikamenten mit vorbeugender Eigenschaft durchgeführt werden. Außerdem muss eine Teilnahme mit einem Vorteil verbunden sein, wie z. B. Schutz vor einer Erkrankung oder eine frühe Diagnose möglicher Erkrankung. Vor der Durchführung der klinischen Prüfung bei Minderjährigen muss die Einwilligung seines gesetzlichen Vertreters vorliegen. Ist der Minderjährige in der Lage Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzuschätzen, so bedarf es zusätzlich seiner Einwilligung. Dies ist meist ab dem 14. Lebensjahr der Fall. Eine klinische Prüfung darf bei gesunden Minderjährigen durchgeführt werden, wenn:

1. das Mittel zum Erkennen oder Verhüten von Krankheiten bei Minderjährigen bestimmt ist.
2. die Anwendung des Mittels nach medizinischen Erkenntnissen zum Erkennen oder Schutz von Minderjährigen vor Krankheiten beiträgt.
3. eine klinische Prüfung bei Erwachsenen keine ausreichenden Prüfungsergebnisse erwarten lässt.
4. wenig Belastungen und keine vorhersehbaren Risiken bestehen.

6.4.4 Ältere Probanden

Die Reaktion älterer Menschen auf ein Arzneimittel kann sich von den anderen Erwachsener in bemerkenswerter Weise unterscheiden. Mit fortschreitendem Alter entsteht eine Reihe von physiologischen Veränderungen, die beim Vorliegen einer Erkrankung besonders in Erscheinung treten. Die wichtigsten Veränderungen sind:

- ▶ Verringerte Muskelmasse, was eine Verschiebung der Körperflüssigkeiten ergibt. Hierdurch können eine Zunahme der Wirkung von fettlöslichen Substanzen und eine Abnahme der Wirkung von wasserlöslichen Substanzen zustande kommen.
- ▶ Reduzierte Plasmaproteinbindung.
- ▶ Reduzierte Leber- und Nierenfunktion. Dadurch entsteht eine Veränderung der Ausscheidungs- und Entgiftungsmechanismen.

Angesichts dieser Veränderungen sollte die klinische Prüfung neuer Substanzen bei älteren Menschen mit großer Vorsicht vorgenommen werden. Substanzen, die in klinischen Prüfungen bei älteren Menschen eingesetzt werden, müssen in Voruntersuchungen an jüngere Patienten erprobt sein. Die hierdurch gewonnenen Daten sollen Aussagen im Hinblick der Empfindlichkeit der Zielorgane, des therapeutischen Quotienten und der Ausscheidungswege erlauben. Durch die klinischen Prüfungen bei älteren Menschen soll die Wirksamkeit der Prüfsubstanz unter Verwendung des optimalen Dosierungsschemas bestätigt werden.

6.4.5 *Strafgefangene als Probanden*

Personen, die auf gerichtlichen Beschluss in einem Gefängnis untergebracht sind, dürfen nicht an einer klinischen Prüfung teilnehmen (§ 40 Absatz 1 Nr. 3 AMG), da die freie Einwilligungserklärung unter den Anstaltgegebenheiten eingeschränkt ist.

6.4.6 *Personen in psychiatrischer Einrichtung als Probanden*

Personen, die auf gerichtlichen Beschluss oder behördliche Anweisung in einer psychiatrischen Klinik untergebracht sind, dürfen nicht an einer klinischen Prüfung teilnehmen (§ 40 Absatz 1 Nr. 3 AMG), da die freie Einwilligungserklärung unter den Anstaltgegebenheiten eingeschränkt ist. Dies gilt u. a. für Suchtkranke, Alkoholiker, Infektionskranke und psychisch Kranke.

6.5 BEWERTUNG DURCH ETHIKKOMMISSION

Nach § 40 Absatz 1 Satz 2 AMG ist die erforderliche zustimmende Bewertung der Ethikkommission vom Sponsor bei der nach Landesrecht für den Prüfer zuständigen unabhängigen interdisziplinär besetzten Ethikkommission nach § 42 AMG zu beantragen. Wird die klinische Prüfung von mehreren Prüfern durchgeführt, so ist der Antrag bei der für den Hauptprüfer oder Leiter der klinischen Prüfung zuständiger unabhängiger Ethikkommission zu stellen. Der Sponsor

hat der Ethikkommission alle Angaben und Unterlagen vorzulegen, die diese zur Bewertung benötigt. Die zustimmende Bewertung darf nur versagt werden, wenn:

- ▶ die vorgelegten Unterlagen auch nach Ablauf einer dem Sponsor gesetzten angemessenen Frist zur Ergänzung unvollständig sind.
- ▶ die vorgelegten Unterlagen einschließlich des Prüfplans, der Prüferinformation und der Modalitäten für die Auswahl der Prüfungsteilnehmer nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen, insbesondere die klinische Prüfung ungeeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels einschließlich einer unterschiedlichen Wirkungsweise bei Frauen und Männern zu erbringen.

Die Ethikkommission hat eine Entscheidung über den Antrag innerhalb einer Frist von höchstens 60 Tagen nach Eingang der erforderlichen Unterlagen zu übermitteln. Für die Prüfung xenogener⁹ Zelltherapeutika gibt es keine zeitliche Begrenzung für den Genehmigungszeitraum.

6.6 GENEHMIGUNG DURCH BUNDES OBERBEHÖRDE

Nach § 42 Absatz 2 ist eine implizite bzw. explizite Genehmigung der Bundesoberbehörde vor Beginn der klinischen Prüfung zwingend erforderlich. Eine implizite Genehmigung ist erteilt, wenn die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor innerhalb von 30 Tagen nach Eingang der Antragsunterlagen keine mit Gründen versehenen Einwände übermittelt hat. Explizite Genehmigung wird innerhalb 60 Tagen erteilt. Bei Produkten nach Teil A des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 und aktive Substanz eines biologischen Produktes menschlichen oder tierischen Ursprungs ist

- ▶ Genetisch veränderte Organismen oder
- ▶ Biologischen Bestandteile menschlichen oder tierischen Ursprungs enthalten (implizit möglich?) oder
- ▶ Derartige Bestandteile zur Herstellung erfordern (implizit möglich?)

Die Genehmigung der Bundesoberbehörde kann negativ sein, wenn

- ▶ vorgelegte Unterlagen nach Ablauf der gesetzten Frist zur Ergänzung immer noch unvollständig sind.

⁹ Xenogene Zelltherapeutika sind bestimmte Arzneimittel im Sinne des § 2 Absatz 1 AMG, die genetisch modifizierte oder durch andere Verfahren in ihren biologischen Eigenschaften veränderte lebende tierische Körperzellen sind oder enthalten.

- ▶ vorgelegte Unterlagen einschließlich Prüfplan, Prüferinformation und Modalitäten für die Auswahl der Prüfungsteilnehmer nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen.
- ▶ klinische Prüfung ungeeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels zu erbringen.
- ▶ die Anforderungen nach § 40 Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 bis 9, Absatz 4 und § 41 nicht erfüllt sind.

6.7 RÜCKNAHME, WIDERRUF UND RUHEN DER GENEHMIGUNG

Nach § 42a kann die Bundesoberbehörde eine bereits erteilte Genehmigung zur Durchführung einer klinischen Prüfung zurücknehmen bzw. widerrufen, wenn:

- ▶ die Gegebenheiten der klinischen Prüfung nicht mehr mit Angaben im Genehmigungsantrag übereinstimmen.
- ▶ Zweifel an der Unbedenklichkeit bestehen.
- ▶ Zweifel an der wissenschaftlichen Grundlage bestehen.

Außerdem kann die Bundesoberbehörde ein befristetes Ruhen der bereits erteilten Genehmigung anordnen. Dies kann der Fall sein, wenn:

- ▶ eine Anhörung des Sponsors vorgesehen ist.
- ▶ die Fortsetzung der klinischen Prüfung bei Rücknahme, Widerruf oder Ruhen nicht möglich ist.
- ▶ Widerspruch und Anfechtungsklage gegen Widerruf, Rücknahme, Ruhen der Genehmigung sowie Anordnungen nach § 42a Absatz 5 AMG keine aufschiebende Wirkung haben.
- ▶ die Tatsachen die Annahme rechtfertigen, dass der Sponsor, ein Prüfer oder ein anderer Beteiligter seine Verpflichtungen im Rahmen der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung nicht mehr erfüllt. In diesem Fall informiert die zuständige Bundesoberbehörde betreffende Person unverzüglich und ordnet durchzuführende Abhilfemaßnahmen an.

6.8 ANZEIGE DER KLINISCHEN PRÜFUNG

§ 67 AMG legt die Pflicht von Pharmaunternehmen und Ärzten fest, vor der Durchführung der klinischen Prüfung diese bei der zuständigen Behörde anzuzeigen. Vor Beginn der klinischen Prüfung wird die klinische Prüfung der zuständigen Landesbehörde mit Namen des LKPs und der an dem Prüfzentrum beteiligten Prüfärzten angezeigt. Die Anzeige der klinischen Studie an jedem Prüfzentrum ist die Sache der Prüfärzte. In den meisten Fällen übernimmt der Sponsor die Meldung.

6.9 ÜBERWACHUNG DER KLINISCHEN PRÜFUNG

Nach § 64 AMG unterliegen folgende Bereiche der Überwachung durch die zuständige Behörde:

- ▶ Betriebe und Einrichtungen, in denen Arzneimittel hergestellt, geprüft, gelagert, verpackt oder in den Verkehr gebracht werden oder in denen sonst mit ihnen Handel betrieben wird.
- ▶ Betriebe und Einrichtungen, die Arzneimittel entwickeln, klinisch prüfen, einer Rückstandsprüfung unterziehen oder Arzneimittel nach § 47a Absatz 1 Satz 1 AMG oder zur Anwendung bei Tieren bestimmte Arzneimittel erwerben oder anwenden.
- ▶ Die Entwicklung, Herstellung, Prüfung, Lagerung, Verpackung und das Inverkehrbringen von Wirkstoffen und anderer zur Arzneimittelherstellung bestimmter Stoffe menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sowie der sonstige Handel mit diesen Wirkstoffen.

Die mit der Überwachung beauftragten Personen müssen diese Tätigkeit hauptberuflich ausüben. Die zuständige Behörde kann Sachverständige beiziehen. Im Rahmen der Überwachung sind die beauftragten Personen befugt:

- ▶ Grundstücke, Geschäftsräume, Betriebsräume, Beförderungsmittel und zur Verhütung dringender Gefahr für die öffentliche Sicherheit und Ordnung auch Wohnräume zu den üblichen Geschäftszeiten zu betreten und zu besichtigen. Das Grundrecht des Artikels 13 des Grundgesetzes auf Unverletzlichkeit der Wohnung wird insoweit eingeschränkt.
- ▶ Unterlagen über Entwicklung, Herstellung, Prüfung, klinische Prüfung oder Rückstandsprüfung, Erwerb, Lagerung, Verpackung, Inverkehrbringen und den sonstigen Verbleib der Arzneimittel sowie über das sich im Umlauf befindliche Werbematerial und über die nach § 94 AMG erforderliche Deckungsvorsorge einzusehen und, soweit es sich nicht um personenbezogene Daten von Patienten handelt, hieraus Abschriften oder Ablichtungen anzufertigen.
- ▶ von natürlichen und juristischen Personen und nicht rechtsfähigen Personenvereinigungen alle erforderlichen Auskünfte zu verlangen.
- ▶ vorläufige Anordnungen, auch über die Schließung des Betriebes oder der Einrichtung zu treffen, soweit es zur Verhütung dringender Gefahren für die öffentliche Sicherheit und Ordnung geboten ist.

In Deutschland kann die Überwachung durch folgende Behörden erfolgen:

- ▶ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
- ▶ Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

- ▶ Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV). Es ist zuständig für Arzneimittel zur Anwendung bei Tieren.
- ▶ Überwachungsbehörden der Bundesländer (zuständig für regionale Arzneimittelüberwachung)
- ▶ European Agency for Evaluation of Medicinal Products (EMA). Sie ist zuständig für zentral zugelassene Arzneimittel.

6.10 ZULASSUNG DES ARZNEIMITTELS DURCH BUNDESÖBERBEHÖRDE

Nach § 21 AMG dürfen Arzneimittel nur in Umlauf gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde zugelassen sind.

6.11 MELDUNG VON NEBENWIRKUNGEN

Nach § 62 AMG hat die zuständige Bundesoberbehörde zur Verhütung einer unmittelbaren oder mittelbaren Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier die bei der Anwendung von Arzneimitteln auftretenden Risiken, insbesondere Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Verfälschungen sowie potenzielle Risiken für die Umwelt auf Grund der Anwendung eines Tierarzneimittels

- ▶ zentral zu erfassen,
- ▶ auszuwerten
- ▶ und die nach diesem Gesetz zu ergreifenden Maßnahmen zu koordinieren

Die zuständige Bundesoberbehörde kann die Öffentlichkeit über Arzneimittelrisiken und beabsichtigte Maßnahmen informieren. Außerdem erstellt die Bundesregierung durch allgemeine Verwaltungsvorschrift mit Zustimmung des Bundesrates zur Durchführung der Aufgaben nach § 62 AMG einen Stufenplan. In diesem werden die jeweils nach den Vorschriften dieses Gesetzes zu ergreifenden Maßnahmen bestimmt und näher geregelt u. a.

- ▶ die Zusammenarbeit der beteiligten Behörden und Stellen auf den verschiedenen Gefahrenstufen
- ▶ die Einschaltung der pharmazeutischen Unternehmer
- ▶ die Beteiligung der oder des Beauftragten der Bundesregierung für die Belange der Patientinnen und Patienten.

6.12 DURCHFÜHRUNG DER ÜBERWACHUNG

Nach § 64 AMG unterliegen Betriebe und Einrichtungen, in denen Arzneimittel hergestellt, geprüft, gelagert, verpackt oder in Umlauf gebracht werden oder in

denen sonst mit ihnen Handel getrieben wird, der Überwachung durch die zuständige Behörde. Das gleiche gilt auch für Betriebe und Einrichtungen, die Arzneimittel entwickeln, klinisch prüfen, einer Rückstandsprüfung unterziehen oder Arzneimittel nach § 47a Absatz 1 Satz 1 AMG oder zur Anwendung bei Tieren bestimmte Arzneimittel erwerben oder anwenden.

Die Entwicklung, Herstellung, Prüfung, Lagerung, Verpackung und das Inverkehrbringen von Wirkstoffen und anderen zur Arzneimittelherstellung bestimmten Stoffen menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sowie der sonstige Handel mit diesen Wirkstoffen und Stoffen unterliegen der Überwachung, soweit sie durch eine Rechtsverordnung nach § 54 AMG geregelt sind.

6.13 DULDUNG UND MITWIRKUNGSPFLICHT

Nach § 66 AMG ist die Person oder Einrichtung, die nach § 64 Absatz 1 AMG Überwachung unterliegt, verpflichtet, die Maßnahmen nach den §§ 64 und 65 AMG zu dulden und die in der Überwachung tätigen Personen bei der Erfüllung ihrer Aufgaben zu unterstützen, insbesondere ihnen auf Verlangen

- ▶ die Räume und Beförderungsmittel zu bezeichnen.
- ▶ Räume, Behälter und Behältnisse zu öffnen.
- ▶ Auskünfte zu erteilen.
- ▶ die Entnahme von Proben zu ermöglichen.

Die gleiche Verpflichtung besteht für den Herstellungsleiter, Kontrolleiter, Vertriebsleiter, Stufenplanbeauftragten, Informationsbeauftragten und Leiter der klinischen Prüfung sowie deren Vertreter.

6.14 ALLGEMEINE ANZEIGEPFLICHT

Nach § 67 AMG haben Betriebe und Einrichtungen, die Arzneimittel entwickeln, herstellen, klinisch prüfen oder einer Rückstandsprüfung unterziehen, prüfen, lagern, verpacken, in Umlauf bringen oder sonstigen Handel mit ihnen treiben, dies vor der Aufnahme der Tätigkeiten der zuständigen Behörde, anhand einer klinischen Prüfung bei Menschen auch der zuständigen Bundesoberbehörde, anzuzeigen.

Ist nach Satz 1 eine klinische Prüfung bei Menschen anzuzeigen, so sind auch deren Sponsor, sofern vorhanden, dessen Vertreter nach § 40 Absatz 1 Satz 3 Nr. 1 AMG, sowie sämtliche Prüfer, soweit erforderlich auch mit Angabe der Stellung als Hauptprüfer oder Leiter der klinischen Prüfung namentlich zu benennen.

6.15 DATENBANKGESTÜTZTES INFORMATIONSSYSTEM

Nach § 67a AMG ist ein gemeinsam nutzbares zentrales Informationssystem über Arzneimittel zu errichten. Dieses Informationssystem fasst die für die Erfüllung der jeweiligen Aufgaben behördenübergreifend notwendigen Informationen zusammen. Das DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) errichtet dieses Informationssystem auf der Grundlage der von den zuständigen Bundesoberbehörden nach der Rechtsverordnung nach Absatz 3 zur Verfügung gestellten Daten und stellt dessen laufenden Betrieb sicher. Daten aus dem Informationssystem werden an die zuständigen Bundesoberbehörden für ihre im Gesetz geregelten Aufgaben übermittelt. Eine Übermittlung an andere Stellen ist zulässig, soweit dies die Rechtsverordnung nach Absatz 3 vorsieht. Das DIMDI ergreift die notwendigen Maßnahmen, damit Daten nur den dazu befugten Personen übermittelt werden und nur diesen einen Zugang zu diesen Daten erhalten.

6.16 MITTEILUNGS- UND UNTERRICHTUNGSPFLICHTEN

Nach § 68 AMG haben die zuständigen Behörden bei Zuwiderhandlungen und bei Verdacht auf Zuwiderhandlungen gegen Vorschriften des Arzneimittelrechts für den jeweiligen Zuständigkeitsbereich unverzüglich zu unterrichten und bei der Ermittlungstätigkeit gegenseitig zu unterstützen. Die Bundes- und Landesbehörden

- ▶ erteilen der zuständigen Behörde eines anderen Mitgliedstaates der Europäischen Union auf begründetes Ersuchen Auskünfte, Urkunden und Schriftstücke, soweit dies für die Überwachung der Einhaltung der arzneimittelrechtlichen Vorschriften erforderlich ist.
- ▶ überprüfen alle von der ersuchenden Behörde eines anderen Mitgliedstaates mitgeteilten Sachverhalte und teilen ihr das Ergebnis der Prüfung mit.

7 Leitlinien zu GCP

Im Nürnberger Ärzteprozess (Oktober 1946–August 1947) wurden 7 von 23 Angeklagten wegen unmenschlicher Versuche an Menschen zum Tode verurteilt. Während dieses Prozesses wurden international anerkannte Leitlinien für die medizinische Forschung an Menschen festgelegt. Das erste Prinzip verlangt die freiwillige Zustimmung der Versuchsperson. Es hat bis heute seine Gültigkeit. Die Deklaration von Helsinki (1962) sowie die Erklärung von Tokio (1975) haben die ethische Kodifizierung fortgeschrieben.

Die Zielsetzung der GCP-Leitlinien ist es, für die Europäische Union, Japan und die Vereinigten Staaten von Amerika einen einheitlichen Standard zu schaffen, die die gegenseitige Anerkennung klinischer Daten durch die Zulassungsbehörden in den jeweiligen Zuständigkeitsbereichen fördert. GCP-Leitlinien wurden aus der Deklaration von Helsinki abgeleitet. Sie müssen durch den Prüfarzt beachtet werden. Aus diesem Grund wird der Prüfarzt angehalten zu bestätigen, dass er den Inhalt der GCP-Leitlinien zur Kenntnis genommen hat und während der Durchführung der klinischen Prüfung deren Beachtung garantiert.

7.1 ICH-GCP-GUIDELINES (GRUNDSÄTZE)

Die ICH-GCP Leitlinien sollten bei der Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Prüfungen ihrer Anwendung finden. Einige Grundsätze werden unten zusammengefasst:

- ▶ klinische Prüfungen sollten gemäß den ethischen Grundsätzen durchgeführt werden.
- ▶ vor Beginn einer klinischen Prüfung sollten die vorhersehbaren Risiken und Unannehmlichkeiten gegen den zu erwartenden Nutzen für den einzelnen Prüfungsteilnehmer und die Gesellschaft abgewogen werden.
- ▶ Die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer genießen oberste Priorität und haben Vorrang vor den Interessen von Wissenschaft und der Gesellschaft.
- ▶ Die vorhergehenden vorklinischen und klinischen Informationen zu einem Prüfpräparat sollten die vorgeschlagene klinische Prüfung hinreichend stützen.
- ▶ Eine klinische Prüfung sollte vor der Durchführung durch eine unabhängige Ethikkommission zustimmend bewertet werden.
- ▶ Die medizinische Versorgung der Prüfungsteilnehmer, sowie die in ihrem Namen getroffenen medizinischen Entscheidungen sollten immer von einem

qualifizierten Arzt oder gegebenenfalls einem qualifizierten Zahnarzt verantwortet werden.

- ▶ Jede an der Durchführung einer klinischen Prüfung beteiligte Person sollte durch Aus- und Weiterbildung sowie berufliche Erfahrung für die Ausführung ihrer jeweiligen Aufgaben qualifiziert sein.
- ▶ Vor der Teilnahme an einer klinischen Prüfung sollte von jedem Prüfungsteilnehmer eine freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung nach vorheriger Aufklärung eingeholt werden.
- ▶ Alle klinischen Prüfungsdaten sollten so aufgezeichnet und aufbewahrt werden, dass eine korrekte Berichterstattung, Interpretation und Überprüfung möglich sind.
- ▶ Alle Aufzeichnungen, anhand deren die Identifizierung der Prüfungsteilnehmer möglich ist, sollten entsprechend den Regelungen zum Schutz der Privatsphäre und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen behandelt werden.
- ▶ Herstellung, Handhabung und Lagerung der Prüfpräparate sollten gemäß der geltenden GMP (guten Herstellungspraxis) erfolgen. Sie sollten gemäß dem Prüfplan angewendet werden.
- ▶ Durch verschiedene Maßnahmen soll die Qualität jedes Aspektes der klinischen Prüfung gewährleistet sein.

7.2 GCP-RECHTSVERORDNUNG NACH AMG

Nach § 42 Absatz 3 AMG wird das Bundesministerium ermächtigt, durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates Regelungen zur Gewährleistung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung und der Erzielung dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand entsprechender Unterlagen zu treffen. Aus diesem Grund wurde die GCP-Rechtsverordnung verabschiedet. Diese Rechtsverordnung besteht aus fünf Abschnitten, die 18 Paragraphen beinhalten. Hier werden die fünf Abschnitte zusammenfassend vorgestellt.

7.2.1 Allgemeine Vorschriften

7.2.1.1 § 1 Zweck der Verordnung

Zweck dieser Verordnung ist die Sicherstellung der Einhaltung von der Guten Klinischen Praxis bei der:

- ▶ Planung klinischer Prüfungen am Menschen.
- ▶ Durchführung klinischer Prüfungen am Menschen.
- ▶ Dokumentation klinischer Prüfungen am Menschen.
- ▶ Berichterstattung über die klinische Prüfung.

7.2.1.2 § 2 Anwendungsbereich

Die Verordnung regelt die Aufgaben, Verantwortungsbereiche und Verfahren hinsichtlich der:

- ▶ Planung von klinischen Prüfungen am Menschen.
- ▶ Durchführung von klinischen Prüfungen am Menschen.
- ▶ Überwachung von klinischen Prüfungen am Menschen.
- ▶ Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien.
- ▶ Dokumentation klinischer Prüfungen.
- ▶ Berichterstattung über klinische Prüfungen.

7.2.1.3 § 3 Begriffsbestimmungen

In diesem Paragraphen werden verschiedene Begriffe und deren Bedeutung erklärt u. a. multizentrische klinische Prüfung, betroffene Person, Einwilligung, Ethikkommission, Prüfpräparate, Prüferinformation, Inspektion, unerwünschtes Ereignis, Nebenwirkung und schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

7.2.2 Anforderungen an Prüfpräparate

7.2.2.1 § 4 Herstellung und Einfuhr

Die Herstellung, die Freigabe sowie die Einfuhr von Prüfpräparaten regelt die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer. Außerdem muss der Sponsor sicherstellen, dass die Herstellung und Prüfung des Prüfpräparates den Angaben des bei der zuständigen Bundesoberbehörde eingereichten Dossiers zum Prüfpräparat entspricht und die Herstellungsbetriebe und Prüflaboratorien für diese Tätigkeiten geeignet sowie zu deren Ausübung berechtigt sind.

7.2.2.2 § 5 Kennzeichnung von Prüfpräparaten

Auf den äußeren Hüllen der Prüfpräparate müssen in gut lesbarer Schrift und allgemein verständlich in deutscher Sprache und auf dauerhafte Weise folgende Angaben zu finden sein:

- ▶ Name und Anschrift des Sponsors und die seines Auftragnehmers (CRO), soweit er nicht selbst Sponsor ist
- ▶ Telefonnummer des Sponsors und die seines Auftragnehmers (CRO)
- ▶ Bezeichnung und Stärke des Prüfpräparates
- ▶ Chargenbezeichnung mit der Abkürzung „Ch.-B.“ oder Code-Nummer der Prüfung
- ▶ Darreichungsform
- ▶ Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Stückzahl

- ▶ Art der Anwendung
- ▶ Dosierungsanleitung mit Einzel- oder Tagesangaben oder diesbezüglicher Verweis auf ein Begleitdokument oder die Anweisung eines Prüfarztes
- ▶ Dauer der Verwendbarkeit unter Angabe von Monat und Jahr
- ▶ Prüfplancode, der die Identifizierung der klinischen Prüfung, der Prüfstelle, des Prüfers und des Sponsors ermöglicht
- ▶ Von der europäischen Datenbank vergebene EudraCT-Nummer
- ▶ Identifizierungscode der betroffenen Person
- ▶ Hinweis, dass das Arzneimittel zur klinischen Prüfung bestimmt ist
- ▶ Aufbewahrungs- oder Lagerungshinweise, sofern dies in der Genehmigung für die klinische Prüfung vorgesehen ist
- ▶ Hinweis, dass das Prüfpräparat unzugänglich für Kinder aufbewahrt werden soll, sofern das Prüfpräparat dazu bestimmt ist, der betroffenen Person ausgehändigt zu werden
- ▶ Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Prüfpräparaten, um Gefahren für die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt zu vermeiden, oder Angaben für die Rückgabe

Wenn Behältnis und äußere Umhüllung fest verbunden sind, ist die Kennzeichnung auf der äußeren Umhüllung ausreichend. Wenn die Dauer der Verwendbarkeit nachträglich verlängert werden soll, ist ein zusätzliches Etikett auf dem Behältnis und, soweit verwendet, auf der äußeren Umhüllung anzubringen. Dieses Etikett soll das neue Verfallsdatum oder das Datum der Nachtestung sowie die Chargenbezeichnung aufweisen. Mit dem Etikett kann das frühere Datum, nicht aber die bereits vorhandene Chargenbezeichnung überdeckt werden.

7.2.2.3 § 6 Entblindung in Notfallsituationen und Rücknahme

Bei verblindeten Prüfpräparaten muss der Sponsor ein Verfahren zur unverzüglichen Entblindung etablieren.

7.2.3 Bewertung durch die Ethikkommission und Genehmigung durch die Bundesoberbehörde

7.2.3.1 § 7 Antragstellung

Der Sponsor ist verpflichtet in schriftlicher Form einen Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung bei zuständiger Bundesoberbehörde zu stellen. Außerdem soll er in schriftlicher Form einen Antrag auf die zustimmende Bewertung der klinischen Prüfung bei zuständiger Ethikkommission stellen. Die Anträge sollen jeweils mit speziell beizufügenden Unterlagen eingereicht werden.

- ▶ Die beizufügenden Unterlagen können in deutscher oder englischer Sprache sein, soweit nichts anderes bestimmt ist.
- ▶ Antrag und Unterlagen sollen nicht nur in schriftlicher Form, sondern auch in elektronischer Form eingereicht werden.
- ▶ Bei multizentrischen Studien, im AMG Geltungsbereich, sollen die Kopie des Antrags und der Unterlagen zeitgleich an jede für einen Prüfer zuständige Ethikkommission zugesandt werden.
- ▶ Zuständige Ethikkommission für den Leiter der klinischen Prüfung ist federführend für Bewertung der klinischen Prüfung.

7.2.3.2 § 8 Bewertung durch die Ethikkommission

Die Bewertung der klinischen Prüfung durch die Ethikkommission erfolgt folgendermaßen:

- ▶ Dem Sponsor wird der Eingang seines Antrages innerhalb zehn Tagen bestätigt.
- ▶ Formmängel sollen durch den Sponsor innerhalb von 14 Tagen behoben werden.
- ▶ Die Bewertung der Ethikkommission (mit Gründen) geht an Sponsor und Bundesoberbehörde.
- ▶ Ethikkommission kann nur ein einziges Mal zusätzliche Informationen anfordern.
- ▶ Bei Bewertung der Unterlagen für eine monozentrische Studie wird die Frist verkürzt.
- ▶ Für die Bewertung der klinischen Prüfungen mit somatischen¹⁰ Zelltherapeutika/Genttransfer-Arzneimittel und gentechnisch veränderten Organismen bestehen verlängerte Fristen.
- ▶ Für die Bewertung der klinischen Prüfungen mit xenogener Zelltherapeutika besteht keine zeitliche Begrenzung.
- ▶ Bei multizentrischen klinischen Prüfungen bewertet nur die federführende Ethikkommission zuständig für Leiter der klinischen Prüfung. Die anderen beteiligten Ethikkommissionen bewerten die Qualifikation der Prüfer und Prüfstellen.
- ▶ Die Bewertung der beteiligten Ethikkommission muss der federführenden Ethikkommission innerhalb von 30 Tagen vorliegen.

¹⁰ Somatische Zelltherapeutika sind Arzneimittel im Sinne des § 2 Absatz 1 AMG, die durch andere Verfahren als genetische Modifikation in ihren biologischen Eigenschaften veränderte oder nicht veränderte menschliche Körperzellen sind oder enthalten, ausgenommen zelluläre Blutzubereitungen zur Transfusion oder zur hämatopoetischen Rekonstitution.

7.2.3.3 § 9 Genehmigung durch zuständige Bundesoberbehörde

Die Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde erfolgt folgendermaßen:

- ▶ Dem Sponsor wird der Eingang seines Antrages innerhalb von zehn Tagen bestätigt.
- ▶ Formmängel sollen durch den Sponsor innerhalb von 14 Tagen behoben werden.
- ▶ Die Prüfung des Antrags erfolgt innerhalb geltenden Fristen (AMG):
 - Der Sponsor kann den Antrag bei begründeten Einwänden nur ein einziges Mal innerhalb von 90 Tagen ändern.
 - Bundesoberbehörde erteilt ihre Genehmigung oder endgültige Ablehnung innerhalb von 15 Tagen nach Änderungsingang.
- ▶ Bei Phase I Prüfungen verkürzt sich die Frist auf 14 Tage.

Für die Genehmigung der klinischen Prüfungen mit somatischen Zelltherapeutika/Gentransfer-Arzneimittel¹¹ und gentechnisch veränderten Organismen bestehen verlängerte Fristen.

- ▶ Für die Genehmigung der klinischen Prüfungen mit xenogener Zelltherapeutika besteht keine zeitliche Begrenzung.
- ▶ Die Bundesoberbehörde kann Inspektionen durchführen in:
 - Einrichtungen des Sponsors
 - Herstellungseinrichtungen
 - Laboratorien
 - Prüfstellen
 - Sonstigen Einrichtungen

7.2.3.4 § 10 Nachträgliche Änderungen

Nachträgliche Änderung einer von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigten oder von einer zuständigen Ethikkommission bewerteten klinischen Prüfung müssen von zuständiger Ethikkommission und zuständiger Bundesoberbehörde genehmigt werden, wenn diese Änderung:

- ▶ Sich auf die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer auswirkt.
- ▶ Die Auslegung der wissenschaftlichen Dokumente oder die wissenschaftliche Aussagekraft der Studienergebnisse beeinflusst.
- ▶ Die Art der Leitung oder Durchführung der Studie wesentlich verändert.

11 Gentransfer-Arzneimittel sind im Sinne des § 2 Absatz 1 AMG, die zur genetischen Modifizierung von Körperzellen durch Transfer von Genen oder Genabschnitten bestimmte nackte Nukleinsäuren, virale oder nichtvirale Vektoren, genetisch modifizierte menschliche Zellen oder rekombinante Mikroorganismen sind oder enthalten.

- ▶ Die Qualität oder die Unbedenklichkeit der Prüfpräparate beeinflusst.
- ▶ Bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die aus gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder diese enthalten, die Risikobewertung für die Gesundheit nicht betroffener Personen und Umwelt verändert.

Ethikkommission soll die mitgeteilten Änderungen innerhalb von max. 20 Tagen beraten und ihre befürwortende oder ablehnende Stellungnahme dem Sponsor mitteilen. Im Gegensatz zur Ethikkommission gilt der Antrag des Sponsors bei der Bundesoberbehörde als genehmigt, wenn sie dem Sponsor innerhalb von max. 20 Tagen keine mit Gründen versehenen Einwände übermittelt. Zusätzliche Prüfeinrichtungen können an einem laufenden Projekt teilnehmen, wenn:

- ▶ Die zuständige Ethikkommission die Einbeziehung zustimmend bewertet.
- ▶ Die zuständige Ethikkommission nicht innerhalb von 30 Tagen dem Sponsor begründete Bedenken übermittelt (implizite Genehmigung).

7.2.3.5 § 11 Maßnahmen zum Schutz vor unmittelbarer Gefahr

Der Sponsor und der Prüfer müssen unverzüglich alle gebotenen Maßnahmen zum Schutz der betroffenen Personen vor unmittelbarer Gefahr treffen, wenn neue Umstände die Sicherheit der betroffenen Personen beeinträchtigen können.

7.2.4 **Pharmakovigilanz, Datenbank und Überwachung**

7.2.4.1 § 12 Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Prüfers

- ▶ Prüfer fügt der Anzeige bei zuständiger Behörde für jede von ihm durchgeführte klinische Prüfung bei.
- ▶ Über die Beendigung der klinischen Prüfung muss die Behörde innerhalb von 90 Tagen unterrichtet werden.
- ▶ Über den Abbruch oder eine Unterbrechung der klinischen Prüfung muss die Behörde mit Begründung innerhalb von 15 Tagen unterrichtet werden.
- ▶ Die Anzeige der klinischen Prüfung kann vom Prüfer an den Sponsor delegiert werden.
- ▶ Der Prüfer unterrichtet den Sponsor unverzüglich schriftlich über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Ausgenommen sind Ereignisse, die laut Prüfplan nicht unverzüglich mitgeteilt werden müssen.
- ▶ Der Prüfer teilt der Ethikkommission, Bundesoberbehörde und dem Sponsor im Falle des Todes einer betroffenen Person alle erforderlichen zusätzlichen Informationen mit.
- ▶ Bei gentechnisch hergestellten Arzneimitteln unterrichtet der Prüfer den Sponsor unverzüglich über Beobachtungen von in der Risikobewertung nicht

vorgesehenen Auswirkungen auf Gesundheit nicht betroffener Personen und Umwelt.

7.2.4.2 § 13 Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Sponsors

- ▶ Ausführliche Dokumentation aller unerwünschten Ereignisse durch den Sponsor.
- ▶ Übermittlung der Dokumentation auf Anforderung an:
 - Ethikkommission
 - Bundesoberbehörde
 - beteiligten Prüfer
 - Behörden anderer Staaten (EU, EWR)
- ▶ Unverzügliche Übermittlung jedes Verdachtfalles einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung, die zum Tod geführt hat oder führen kann, spätestens innerhalb von sieben Tagen an:
 - Ethikkommission
 - Bundesoberbehörde
 - beteiligten Prüfer
 - Behörden anderer Staaten (EU, EWR)
- ▶ Unverzügliche Unterrichtung über jeden bekannt gewordenen Sachverhalt, der Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung des Prüfplans erfordert, spätestens innerhalb von 15 Tagen an:
 - Ethikkommission
 - Bundesoberbehörde
 - beteiligten Prüfer
 - Behörden anderer Staaten (EU, EWR)
- ▶ Vorlage einer Liste aller während der klinischen Prüfung aufgetretenen Verdachtsfälle, schwerwiegender Nebenwirkungen sowie eines Berichtes über die Sicherheit der betroffenen Personen einmal jährlich oder auf Verlangen an:
 - Ethikkommission
 - Bundesoberbehörde
 - beteiligten Prüfer
 - Behörden anderer Staaten (EU, EWR)
- ▶ Unterrichtung der Ethikkommission, Bundesoberbehörde, beteiligten Prüfer, Behörden anderer Staaten (EU, EWR) über das Ende der Studie innerhalb von 90 Tagen oder über den Abbruch der Studie innerhalb von 15 Tagen.
- ▶ Vorlage einer Zusammenfassung über die klinische Prüfung nach Ende der Studie innerhalb eines Jahres an:
 - Bundesoberbehörde

- Ethikkommission
- ▶ Aufbewahrung der studienrelevanten Unterlagen für mindestens zehn Jahre nach Beendigung oder Abbruch der klinischen Prüfung.

7.2.4.3 § 14 Mitteilungspflichten der zuständigen Bundesoberbehörde

Die zuständige Bundesoberbehörde unterrichtet die für die Überwachung zuständigen Behörden, die zuständige Ethikkommission sowie die Kommission der Europäischen Gemeinschaft unverzüglich, wenn der Sponsor, ein Prüfer oder ein anderer Beteiligter seine Verpflichtungen im Rahmen der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung nicht mehr erfüllt. Außerdem übermittelt die zuständige Bundesoberbehörde Angaben über jede genehmigte klinische Prüfung an die bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur eingerichtete europäische Datenbank für klinische Prüfungen (EudraCT-Datenbank).

7.2.5 Übergangs- und Schlussbestimmungen

7.2.5.1 § 16 Ordnungswidrigkeiten

Ordnungswidrig im Sinne des § 97 AMG handelt, wer vorsätzlich oder fahrlässig:

- ▶ Entgegen §§ 12 und 13 GCP-V eine Unterrichtung nicht, nicht richtig, nicht vollständig oder nicht rechtzeitig vornimmt.
- ▶ Entgegen § 13 GCP-V eine Information nicht, nicht richtig, nicht vollständig oder nicht rechtzeitig übermittelt.
- ▶ Entgegen § 13 GCP-V eine Liste oder einen Bericht nicht, nicht richtig, nicht vollständig oder nicht rechtzeitig vorlegt.
- ▶ Entgegen § 13 GCP-V eine Mitteilung nicht, nicht richtig, nicht vollständig oder nicht rechtzeitig macht.

7.2.5.2 § 17 Übergangsbestimmungen

Für die klinischen Prüfungen von Arzneimitteln, die vor dem Inkrafttreten der neuen Fassung des AMG am 06. August 2004 bewilligt worden sind, finden die Vorschriften dieser Verordnung keine Anwendung.

7.2.5.3 § 18 Inkrafttreten

Die Verordnung trat am zweiten Tage nach der Verkündung am 09. August 2004 in Kraft.

8 Ethikkommission

Vor Beginn jeder klinischen Prüfung ist das positive Votum der zuständigen Ethikkommission zum Beginn einer klinischen Studie einzuholen. Dies wird durch den § 42 AMG geregelt.

Der Begriff Ethik bezeichnet die Lehre vom richtigen Handeln. Aufgabe der Ethik ist, das Streben nach der Seite des Guten – der moralischen Werte und Normen – hin als sinnvoll zu begründen. Eine Form ethischer Reflexion beschäftigt sich mit der Frage der Bedeutung moralischer Begriffe wie „gut“, „böse“, „richtig“, „falsch“. Die Moral beschreibt, was Sitte und Gebrauch ist, also ein vorhandenes Verhalten in einer Gemeinschaft und umfasst alle Ordnungs- und Sinngebilde, die durch Tradition oder Konvention vermittelt werden. Die Ethik in der abendländischen Medizin hat ihren Ursprung im hippokratischen Eid, dem ältesten bekannten Kodex ärztlicher Moral. Sie ist die Lehre vom verantwortlichen und menschenwürdigen Handeln in der Gesundheitsorge.

Die Ethikkommission soll gewährleisten, dass eine Entscheidung bzw. eine wichtige Nutzen-Risiko-Abwägung nicht von einer einzelnen Person, sondern von einem Gremium mit interdisziplinärem Blickwinkel gefällt wird. Diese moderne Entscheidungsform gehört zum anerkannten Prinzip einer modernen pluralistischen Gesellschaft.

8.1 ENTSTEHUNG DER ETHIKKOMMISSION

Der Versuch am Menschen stellte bis Ende des 19. Jahrhunderts kein ethisches Problem dar. Dies wandelte sich ab der Mitte des 20. Jahrhunderts mit der Einführung der modernen Naturwissenschaften. Nach dem Zweiten Weltkrieg wurden die Zulässigkeiten und die ethischen sowie rechtlichen Grenzen der Versuche an Menschen in erheblichem Umfang Gegenstand öffentlicher Diskussion und Besorgnis. In dieser Zeit waren aus unterschiedlichen Quellen Informationen über zweifelhafte Versuche an Menschen, insbesondere über die Menschenversuche in den Lagern der Nationalsozialisten in das Bewusstsein der Öffentlichkeit geraten. Außerdem zeigte der Forschungsdrang einzelner Prüffärzte auch in anderen Ländern gelegentlich eine Verletzung der Menschenrechte. Aus dieser Problematik heraus forderte die amerikanische „National Institute of Health“ bereits 1953, dass an ihren Klinik-Zentren zum Schutz der Versuchspersonen ein so genanntes „review committee“ die Genehmigung einer klinischen Forschung am Menschen geben muss. Dies entsprach einer institutionalisierten Kontrollstelle von Forschern für Forscher. Ethikkommissionen haben somit ihren Ursprung in den USA, bei „review committees“.

Aber diese und andere Maßnahmen und Vorkehrungen gegen nicht verantwortbare Versuche am Menschen erwiesen sich als unzureichend. Im Jahre 1960 erteilte die „National Institutes of Health“ einer Universität (Boston) den Auftrag, eine dreijährige Studie über die Praxis der klinischen Forschung unter Beachtung rechtlicher und ethischer Fragen anzufertigen. Von den 52 befragten Institutionen hatten nur zwei Richtlinien für Experimente am Menschen entwickelt und nur 16 benutzen besondere Einwilligungensformulare.

In Deutschland wurden auf Initiative der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Jahr 1973 die ersten Ethikkommissionen an der Universität Göttingen und Ulm eingerichtet.

Im Jahre 1975 verabschiedete der Weltärztebund die revidierte Deklaration von Helsinki. Es wurde erstmalig allen Ärzten auf der Welt empfohlen, „die Planung und Durchführung eines jeden Versuchs am Menschen eindeutig in einem Versuchsprotokoll niederzulegen und dieses einem besonders berufenen unabhängigen Ausschuss zur Beratung, Stellungnahme und Orientierung zuzuleiten“. Erst 1977 wurde in Deutschland die Bildung der Ethikkommissionen in medizinischen Fakultäten beschlossen. Zwei Jahre später empfahl die Bundesärztekammer den Landesärztekammern die Bildung von Ethikkommissionen. Zwischen 1986 und 1989 wurde folgender Passus in die Berufsordnung für Ärzte (§ 1 Absatz 4) aufgenommen:

„Der Arzt muss vor Durchführung klinischer Versuche am Menschen ... eine bei der Ärztekammer oder einer medizinischen Fakultät gebildeten Ethikkommission anrufen...“.

Nach § 15 der Berufsordnung für Ärzte (MBO-Ä 1997) muss sich der Arzt vor der Durchführung biomedizinischer Forschung beim Menschen durch eine bei der Ärztekammer oder bei einer medizinischen Fakultät gebildeten Ethikkommission über die mit seinem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten lassen. Ausgenommen sind ausschließlich epidemiologische Forschungsvorhaben.

Seit Anfang der achtziger Jahre sind Wissenschaftler vermehrt gezwungen, klinische Studien durch eine Ethikkommission begutachten zu lassen, da:

- ▶ einzelne renommierte Zeitschriften Forschungsergebnisse nur noch publizierten, wenn eine Ethikkommission das Projekt vorab begutachtet hat.
- ▶ Forschungsgelder für Versuche am Menschen nur noch bewilligt wurden, wenn dem Antrag das positive Votum einer Ethikkommission beilag.

8.2 AUFGABEN DER ETHIKKOMMISSION IN DER KLINISCHEN FORSCHUNG

Die Arbeit der Ethikkommission in der klinischen Forschung kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

- ▶ Beratung und Unterstützung von Ärzten, Pflegepersonal, Patienten und deren Angehörigen bei klinischen Behandlungsproblemen
- ▶ Beratung politischer Entscheidungsträger bei der Gesetzgebung der medizinischen Versorgung und der medizinisch-wissenschaftlichen Forschung.
- ▶ Erstellung von Leitlinien
- ▶ Begutachten von geplanter biomedizinischer Forschung am Menschen.
- ▶ Nutzen-Risiko-Analyse einer bestimmten klinischen Studie

Während einer laufenden klinischen Studie müssen die Ethikkommissionen über die Änderungen des Prüfplans (Amendments), auftretende schwere unerwünschte Ereignisse (SAE) und Nebenwirkungen benachrichtigt werden. Im Falle einer Änderung des Prüfplans muss eine neue Bewertung durch Ethikkommission erfolgen.

8.3 ARBEITSWEISE DER ETHIKKOMMISSION

Die Arbeit der Ethikkommission soll nach folgenden Kriterien erfolgen:

- ▶ SOP (Standard Operating Procedure),
- ▶ Anwesenheit einer in SOP festgelegten Mindestzahl,
- ▶ Anfertigung von Sitzungsprotokollen,
- ▶ schriftliche Dokumentation Ihrer Aktivitäten,
- ▶ Erfüllung der GCP-Leitlinien und nationaler Regularien,
- ▶ Teilnehmer, die die Unterlagen eingesehen und an der Diskussion teilgenommen haben, sollten auch ein/e Urteil/Bewertung abgeben,
- ▶ Prüffärzte können zusätzliche Informationen geben, aber sollten nicht an der Abstimmung teilnehmen und
- ▶ Hinzuziehen von Experten für besondere Fragestellungen.

In den SOP's der Ethikkommissionen sind folgende Aspekte geregelt:

1. die Zusammensetzung der Kommission (Name, Qualifikation und die rechtliche Grundlage der Mitglieder).
2. Ablauf der Sitzungen.
3. Durchführung des Votums der federführenden Ethikkommission.
4. Durchführung aller fortlaufenden Begutachtungen einer Studie.
5. Häufigkeit der fortlaufenden Begutachtungen.
6. Vorgehen bei abgekürzten Verfahren und Nachreichen kleinerer Änderungen schon begutachteter Studien.

7. Deutlich machen, dass der Beginn einer Studie erst nach Erhalt einer positiven Bewertung begonnen werden darf.
8. Deutlich machen, dass jegliche Abweichung oder Änderung der klinischen Prüfung die erneute Bewertung der zuständigen Ethikkommission bedarf. Keiner Zustimmung bedarf es, wenn es um Verhinderung der akuten Gefahren für die Studienteilnehmer geht oder wenn es sich nur um logistische oder verwaltungstechnische Änderungen handelt (z. B. neuer Monitor).
9. Deutlich machen, dass der Prüfarzt der zuständigen Ethikkommission umgehend über Abweichungen oder Änderungen im Prüfplan, schwere und unerwartete Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehen, und veränderte Risiken für die Studienteilnehmer informieren muss.

Die Sitzungen der Ethikkommission müssen genau protokolliert werden. Außerdem müssen alle relevanten Unterlagen wie SOP's, Mitgliederlisten, eingereichte Unterlagen, Sitzungsprotokolle und Korrespondenz bis mindestens drei Jahre nach Beendigung der Studie aufbewahrt werden. Bei Bedarf können Prüfarzte, Auftraggeber und Behörden SOP's und Mitgliederlisten einsehen.

8.4 ZUSAMMENSETZUNG DER ETHIKKOMMISSION

Nach den ICH-GCP-Leitlinien soll die Zusammensetzung der Ethikkommission gewährleisten, dass die Mitglieder zusammen ausreichend über Kenntnisse und Erfahrungen verfügen, um die wissenschaftlichen, medizinischen und ethischen Aspekte der Studie beurteilen zu können. So sind Ethikkommissionen multidisziplinär mit Vertretern aus der Medizin, Jurisprudenz, Naturwissenschaft, Geisteswissenschaft und „Laienschaft“ zusammengesetzt. Ein nichtärztliches Mitglied muss die Befähigung zum Richteramt haben, ein weiteres nicht ärztliches Mitglied sollte den Bereich der Kirchen repräsentieren. Für jedes Mitglied werden mehrere Stellvertreter bestellt.

- ▶ Arzt
- ▶ Laie
- ▶ Geistlicher
- ▶ Jurist
- ▶ Naturwissenschaftler

Die Mitglieder, ihre Stellvertreter und Sachverständige müssen über die erforderliche Sachkunde verfügen. Sie sind bei der Wahrnehmung ihrer Aufgaben unabhängig, an Weisungen nicht gebunden und nur ihrem Gewissen gegenüber verant-

wortlich. Die Mitglieder nehmen eine sorgfältige und gewissenhafte Prüfung der eingereichten Unterlagen vor. Sie sollen sich über die ethische und rechtliche Vertretbarkeit des Forschungsvorhabens ein eigenständiges Urteil bilden.

8.5 VERPFLICHTUNGEN DER ETHIKKOMMISSION

Die Ethikkommission hat die Verpflichtung alle ihre Sitzungen zu dokumentieren. Folgende Unterlagen sollen mindestens für drei Jahre nach dem Ende der klinischen Prüfung aufbewahrt werden:

- ▶ Eingereichte Unterlagen,
- ▶ Korrespondenzen,
- ▶ Mitgliederlisten,
- ▶ Sitzungsprotokolle und
- ▶ SOP's.

8.6 ANTRAG AN ETHIKKOMMISSION

Alle zuständigen Ethikkommissionen erhalten zeitgleich mit der Antragstellung alle erforderlichen Unterlagen zur Bewertung. Während die federführende Ethikkommission alle Unterlagen in Original erhält, erhalten die restlichen Ethikkommissionen die Kopie der Unterlagen. Die federführende Ethikkommission bewertet die klinische Studie und die anderen beteiligten Ethikkommissionen prüfen die Qualifikation der Prüfer und die Eignung der Prüfstellen.

Das Begleitschreiben an die federführende Ethikkommission und die anderen beteiligten Ethikkommissionen können unterschiedlich verfasst sein. Der Antrag wird vom Sponsor bzw. seiner autorisierten Vertretung gestellt (Name und Anschrift des Sponsors bzw. seines im EU-Wirtschaftsraum ansässigen Vertreters). Es soll folgendermaßen aufgebaut sein:

Federführende Ethikkommission

EudraCt-Nummer

Titel der Studie

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit bitten wir die Ethikkommission um die Bewertung der o. g. Studie. Sie soll im folgenden Prüfzentrum unter Leitung (**Name und Titel des LKP**) durchgeführt werden, das in Ihrer Zuständigkeit liegt.

Zur Beurteilung der Durchführung der o. g. Studie in dem benannten Prüfzentrum erhalten Sie die entsprechenden Unterlagen.

Mit freundlichen Grüßen

Anlage

- Modul 1
- Modul 2
- EudraCT Nummer (mit Kopie des Bestätigungsschreibens der europäischen Datenbank für die vergebene EudraCT Nummer)
- erteilte negative Bewertungen von Ethikkommissionen/Behörden
- Vollständiger Prüfplan
- Investigator Brochure
- Fachinformationen
- Synopsis (in deutscher Sprache)
- studienrelevante Unterlagen (z. B. Fragebögen, CRF, Referenzbereiche, relevante Leitlinien, Klassifikationssysteme, Studienausweis, Information für Hausarzt/weiterbehandelnden Arzt)
- Patientenaufklärungsbogen (in deutscher Sprache)
- Patienteneinwilligungsbogen mit Erklärungen zum Datenschutz
- Materialien zum Einsatz bei „Rekrutierung“ von betroffenen Personen (z. B. Annoncen, Handzettel, Informationsmaterial, Poster)
- Angaben und Begründung der Höhe des Honorars/Aufwandsentschädigung oder sonstiger materieller Vorteile für Studienteilnehmer (sog. Entschädigung für Studienteilnehmer nach GCP-RV § 7)
- Versicherung (Probandenversicherung, Police und Versicherungsbedingungen)
- Angaben zur Finanzierung der Studie

- Vereinbarungen zwischen Sponsor/Prüfarzt/Prüfzentrum (wesentliche Elemente, u. a. Publikationsvereinbarung, Datenverarbeitung, Honorierung, Angabe zu „conflict of interests“)
- Unterlagen zum Nachweis der Qualifikation der Prüfärzte/Prüfzentren an die jeweils zuständige Ethikkommission
- Qualifikationsnachweis LKP
- Begründung des Ausnahmefalls „Nicht-Arzt“ (siehe GCP-RV § 7, Absatz 2, Ziffer 6)
- Auflistung der Prüfstellen, Prüflabors, Prüfärzte bzw. Hauptprüfer und zuständigen Ethikkommissionen
- Auflistung von votierenden Ethikkommissionen in EU

Andere Ethikkommission

EudraCt-Nummer

Titel der Studie

Sehr geehrte Damen und Herren,

die o. g. Studie soll in dem folgenden Prüfzentrum durchgeführt werden, das in Ihrer Zuständigkeit liegt.

Zur Beurteilung der Durchführung der o. g. Studie in dem benannten Prüfzentrum erhalten Sie die entsprechenden Unterlagen. Der für den Leiter/Hauptprüfer der klinischen Prüfung zuständigen Ethikkommission (**Name der Ethikkommission**) haben wir am die vollständigen Unterlagen übersandt.

Mit freundlichen Grüßen

Anlage

- Modul 1
- Modul 2
- Eudract Nummer (mit Kopie des Bestätigungsschreibens der europäischen Datenbank für die vergebene Eudract Nummer)
- erteilte negative Bewertungen von Ethik-Kommissionen/Behörden
- Vollständiger Prüfplan

- Investigator Brochure
- Fachinformationen
- Synopsis (in deutscher Sprache)
- studienrelevante Unterlagen (z. B. Fragebögen, CRF, Referenzbereiche, relevante Leitlinien, Klassifikationssysteme, Studienausweis, Information für Hausarzt/weiterbehandelnden Arzt)
- Patientenaufklärungsbogen (in deutscher Sprache)
- Patienteneinwilligungsbogen mit Erklärungen zum Datenschutz
- Materialien zum Einsatz bei „Rekrutierung“ von betroffenen Personen (z. B. Annoncen, Handzettel, Informationsmaterial, Poster)
- Angaben und Begründung der Höhe des Honorars/Aufwandsentschädigung oder sonstiger materieller Vorteile für Studienteilnehmer (sog. Entschädigung für Studienteilnehmer nach GCP-RV § 7)
- Versicherung (Probandenversicherung, Police und Versicherungsbedingungen)
- Angaben zur Finanzierung der Studie
- Vereinbarungen zwischen Sponsor/Prüfarzt/Prüfzentrum (wesentliche Elemente, u. a. Publikationsvereinbarung, Datenverarbeitung, Honorierung, Angabe zu „conflict of interests“)
- Unterlagen zum Nachweis der Qualifikation des Prüfarztes/Prüfzentrums
- Begründung des Ausnahmefalls „Nicht-Arzt“ (siehe GCP-RV § 7, Absatz 2, Ziffer 6)
- Auflistung der Prüfstellen, Prüflabors, Prüfarzte bzw. Hauptprüfer und zuständigen Ethikkommissionen
- Auflistung von votierenden Ethikkommissionen in EU

8.6.1 Modul 1

In dem Modul 1 werden u. a. folgende Parameter erläutert:

- ▶ Gegenstand der klinischen Prüfung und ihrer Ziele (G)
- ▶ Bezeichnung und Charakterisierung der Prüfpräparate und ihrer Wirkstoffe (D sowie Prüferinformation)
- ▶ Anzahl, Alter und Geschlecht der betroffenen Personen (H)
- ▶ Erläuterung der Kriterien der Auswahl der betroffenen Personen sowie der zugrunde gelegten statistischen Erwägungen (G,H)
- ▶ mit Gründen versehene Angaben ablehnender Bewertungen der zuständigen Ethikkommissionen anderer Mitgliedstaaten sowie Versagungen beantragter Genehmigungen durch die zuständigen Behörden; Angaben von Auflagen, wenn Bewertungen von Ethikkommissionen bzw. Genehmigungen von Behörden mit solchen verbunden sind (J)

8.6.2 Modul 2

In dem Modul 2 werden u. a. folgende Parameter erläutert:

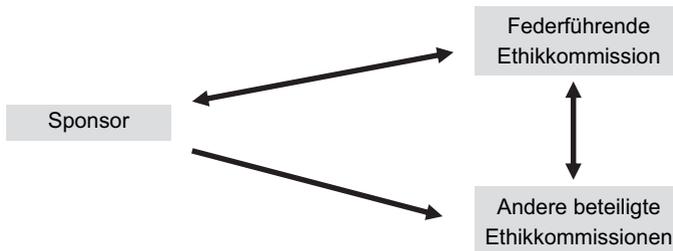
- ▶ Gegenstand der klinischen Prüfung und ihrer Ziele
- ▶ Erläuterung der Bedeutung der klinischen Prüfung unter Bewertung und Abwägung der vorhersehbaren Risiken und Nachteile der klinischen Prüfung (Nutzen-Risiko-Relation) für den Einzelnen sowie zukünftig erkrankte Personen, voraussichtliche Bedeutung für die Heilkunde
- ▶ zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung
- ▶ Begründung der Teilnahme von Minderjährigen/Nicht-Einwilligungsfähigen
- ▶ Beschreibung des sog. Gruppennutzens, des minimalen Risikos und der minimalen Belastung mit Angabe der entsprechenden Kontrollmaßnahmen (Nr. 7, 11, 17)
- ▶ Beschreibung der vorgesehenen (prüfungsbedingten) Untersuchungsmethoden und Begründung für eine Abweichung von der Standardtherapie bzw. in der med. Praxis üblichen Untersuchungen inklusive Begründung für das Absetzen einer Vortherapie/Auswaschphase/Placeboarm (Nr. 10, 11)
- ▶ Erklärung zur Einbeziehung möglicherweise vom Sponsor oder Prüfer abhängiger Personen (Nr. 14)
- ▶ Angaben zur Verfahrensweise, wie Sperrfristen eingehalten und die gleichzeitige Teilnahme an weiteren klinischen Prüfungen verhindert werden (Nr. 15)
- ▶ Beschreibung, wie der Gesundheitszustand gesunder betroffener Personen dokumentiert werden soll (Nr.16)
- ▶ Plan für die Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der klinischen Prüfung (Nr. 19)
- ▶ Erläuterung der Kriterien der Auswahl der betroffenen Personen sowie der zugrunde gelegten statistischen Erwägungen (Nr. 20)
- ▶ Begründung für die geplante Geschlechterverteilung zur Feststellung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Wirksamkeit/Unbedenklichkeit der Prüfsubstanz (Nr. 20)
- ▶ Kriterien für das Aussetzen oder die vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung (Nr. 22)

8.7 PROZESS DER BEWERTUNG DURCH ETHIKKOMMISSION

Die erste Stufe der Bewertung ist die Beratung aller beteiligten Ethikkommissionen untereinander. Innerhalb einer Frist von 30 Tagen werden die beteiligten Ethikkommissionen ihre Bewertung über den/das Prüfarzt/Prüfzentrum an federführende Ethikkommission weiterleiten. Außerdem kann die Option bestehen, dass

die anderen beteiligten Ethikkommissionen inhaltliche Stellungnahmen abgeben. Die Stellungnahme zu den Prüfzentren kann folgendermaßen ausfallen:

- ▶ Zustimmend ohne Einschränkung
- ▶ Zustimmend mit Hinweisen und Empfehlungen
- ▶ Zustimmend unter Vorbehalt
- ▶ keine Zustimmung zum Prüfarzt/Prüfzentrum wegen z. B. mangelnder Qualifikation des Prüfarztes oder fehlender bzw. unzureichender Infrastruktur



Die federführende Ethikkommission und die anderen beteiligten Ethikkommissionen haben 60 Tage Zeit, die Bewertung der klinischen Studie abzuschließen. Während der Beratung können sie untereinander:

- ▶ Kommunizieren.
- ▶ Rückfragen stellen, die durch Anhörung des Antragstellers beantwortet werden sollen.
- ▶ Konsensfinden
- ▶ Eventuelle Kommunikation mit den Ethikkommissionen anderer EU-Länder aufnehmen

Sollten bestimmte Unterlagen bei der Einreichung der Studie fehlen bzw. Ergänzungen vorgenommen werden, so hat der Antragsteller nur einmal die Möglichkeit die geförderten Änderungen bzw. fehlenden Unterlagen beizusteuern. In dieser Zeitspanne wird die Frist eingefroren.

Die zweite Stufe der Bewertung ist die Entscheidungsebene und Abgabe des Votums.

8.8 MELDEPFLICHTEN GEGENÜBER ETHIKKOMMISSION

Nach § 40 Absatz 1 AMG und § 13 GCP-V muss die Ethikkommission bei schwerwiegenden und unerwarteten Vorkommnissen, welche die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der klinischen Prüfung gefährden, benachrichtigen.

tigt werden. Diese Meldepflicht gilt nicht nur für die national durchgeführten Studien, sondern auch für international durchgeführten Studien. Sollte ein Medikament im Ausland bereits zugelassen sein, besteht diese Meldepflicht weiterhin, da die Informationen für die in den Studien befindlichen Patienten von Nutzen sein können. Diese Informationen können eventuell eine Änderung der Risiko-Nutzen-Bewertung bewirken.

- ▶ Todesfälle.
- ▶ SUSAR (Verdachtsfälle unerwarteter, schwerwiegender und unerwünschter Reaktion).
- ▶ ESAR (bekannte schwerwiegende unerwünschte Reaktionen mit unerwartetem Ausgang).
- ▶ neue sicherheitsrelevante Ereignisse wie z. B.:
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Zunahme der Intensität/Frequenz),
 - gravierender Gesundheitsschaden und
 - bedeutsames Ereignis in der Sicherheitsbeurteilung.

Bei multizentrischen Studien besteht die Meldepflicht nur gegenüber der federführenden Ethikkommission, die für den Leiter der klinischen Prüfung zuständig ist. Der Leiter der klinischen Prüfung muss seine zuständige Ethikkommission unverzüglich unterrichten. Im Regelfall muss die Ethikkommission innerhalb von 15 Tagen benachrichtigt werden. Sollte das unerwünschte Ereignis zum Tode bzw. zu lebensbedrohlichen Situationen geführt haben, so muss eine Meldung innerhalb von sieben Tagen erfolgen. Bei multizentrischen Studien werden innerhalb von 15–17 Tagen nachrichtlich „Safety Reports“ an Prüfarzten und Ethikkommissionen zugeschickt. Weiterhin werden Gesundheitsbehörden benachrichtigt:

- ▶ BfArM und/oder PEI in Deutschland.
- ▶ Behörden anderer EU-Staaten, die an der klinischen Studie beteiligt sind.
- ▶ EMEA in London (EU).
- ▶ FDA in USA.

Im Verlauf der klinischen Studie sollen die Ethikkommissionen über alle wichtigen Vorkommnisse und Änderungen informiert werden. Die Änderungen können sein:

- ▶ Inhaltliche Änderungen der klinischen Studie.
- ▶ Änderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses.
- ▶ Konsequenzen für die Durchführung der klinischen Studie.
- ▶ Nachmeldung eines Prüfzentrums innerhalb von 30 Tagen nach der Einreichung der Unterlagen kann immer noch bei der Bewertung der federführenden Ethikkommission mitberücksichtigt werden.

- ▶ Nachmeldung neuer Prüfzentren (Bewertung der beteiligten Ethikkommission in spätestens 25 Tagen).
- ▶ Vorzeitiges Ende der klinischen Studie.
- ▶ Vorzeitiges Ende der klinischen Studie in einem Prüfzentrum.
- ▶ Unterbrechung der klinischen Studie.

9 Zulassung der Arzneimittel

Durch Verordnungen und Richtlinien der Europäischen Union (EU) sind Änderungen in das Zulassungsverfahren eingetreten, die neben dem nationalen inzwischen zwei neue Zulassungsverfahren für Arzneimittel geschaffen haben (das zentrale und das dezentrale Zulassungsverfahren).

- ▶ **zentrale Zulassungsverfahren:** Der organisatorische Ablauf wird durch die europäische Zulassungsbehörde in London (EMA) gesteuert. An der Prüfung der eingereichten Unterlagen sind das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) mit seinen Wissenschaftlern und die übrigen 14 Mitgliedsstaaten der EU beteiligt.
- ▶ **dezentrale Zulassungsverfahren:** Dabei geht es um ein gegenseitiges EU-weites Anerkennungsverfahren, das in einer Frist von 90 Tagen bearbeitet werden muss. Somit werden gleiche Produkte mit gleichen Informationen für den Verbraucher zur Verfügung gestellt.

Nach dem Arzneimittelgesetz kann eine Genehmigung für das In-Umlaufbringen eines Arzneimittels erst dann erteilt werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- ▶ erwiesene pharmazeutische Qualität.
- ▶ toxikologische Unbedenklichkeit.
- ▶ Nachweis hinreichender therapeutischer Wirksamkeit des Arzneimittels.
- ▶ eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung.

Mängel der therapeutischen Wirksamkeit des Arzneimittels, die nicht beseitigt werden konnten oder die „a priori“ nicht zu beseitigen sind, führen zwingend zur Ablehnung des Zulassungsantrags. Ein zur Zulassung vorgelegtes Präparat muss ein Fertigarzneimittel¹² sein, welches Arzneimittel im Sinne von § 2 Absatz 1 oder Absatz 2 AMG ist. Von der Zulassungspflicht sind nach § 21 Absatz 2 AMG folgende Arzneimittel ausgenommen:

- ▶ in bestimmtem Umfang im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebes hergestellte Arzneimittel.
- ▶ Arzneimittel, die zur klinischen Prüfung bei Menschen bestimmt sind.
- ▶ Arzneimittel, die entsprechend § 38 Absatz 1 AMG als homöopathische Arzneimittel registriert werden.

¹² Fertigarzneimittel sind nach § 4 Absatz 1 AMG Arzneimittel, die im Voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in Umlauf gebracht werden.

- ▶ Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen, die durch den Bundesminister von der Pflicht zur Zulassung freigestellt sind (Standardzulassungen), § 36 Absatz 1. AMG. Die Nutzung von Standardzulassungen, die der Apothekenpflicht unterliegen, ist der Bundesbehörde anzuzeigen.
- ▶ Bei Arzneimitteln, die unter § 7¹³ AMG fallen, ist die Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel zu beachten.

	Zentrale Zulassungen	Dezentrale Zulassungen	Nationale Zulassung
Prinzip	eine Zulassung für die gesamte EU	gegenseitige Anerkennung nationaler Zulassungen	nationale Zulassung
Grundlagen	EU-Regulation 2309/93	EU-Directive 75/319/EEC	§§ 21 und 105 AMG
zuständige Behörde	EMA	Nationale Zulassungsbehörden	BfArM/PEI
Gültigkeit der Zulassung	EU	In den Mitgliedstaaten, in denen die Zulassung anerkannt wird	BRD
Arzneimitteltyp	obligatorisch für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel seit 01.01.1995	alle Arzneimittel außer biotech. hergestellten Arzneimittel	alle Arzneimittel außer biotech. hergestellten Arzneimitteln

9.1 GESETZLICHE GRUNDLAGE FÜR DIE ZULASSUNG VON ARZNEIMITTELN

Die gesetzliche Grundlage für die Zulassung von Arzneimitteln für Menschen nach AMG dient im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung. Dabei stehen die Unbedenklichkeit, Wirksamkeit und Qualität der Arzneimittel im Vordergrund.

9.1.1 Zulassungspflicht

Nach § 21 AMG dürfen Arzneimittel nur in Umlauf gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde zugelassen sind. Die Zulassung wird

¹³ Radioaktive oder solche Arzneimittel, bei deren Herstellung ionisierende Strahlen verwendet wurden.

vom pharmazeutischen Unternehmer beantragt. Arzneimittel sind von einer Zulassungspflicht befreit, wenn

- ▶ sie zur klinischen Prüfung bestimmt sind.
- ▶ sie in den Mengen von einer Apotheke hergestellt werden und zur Abgabe in dieser Menge bestimmt sind. Voraussetzung ist, dass sie häufig ärztlich verschrieben werden.

9.1.2 Zulassungsunterlagen

Ein Arzneimittelhersteller, der berechtigt ist, das Arzneimittel herzustellen, muss der Bundesoberbehörde für die Zulassung seines Produktes nach § 22 AMG folgende Unterlagen mit dem Zulassungsantrag in deutscher Sprache vorlegen:

- ▶ Name sowie Anschrift des Antragstellers und des Herstellers.
- ▶ Bezeichnung des Arzneimittels.
- ▶ Bestandteile des Arzneimittels.
- ▶ Darreichungsform und Dosierung.
- ▶ Wirkung und Nebenwirkung.
- ▶ Anwendungsgebiete.
- ▶ Gegenanzeigen.
- ▶ Wechselwirkungen.
- ▶ Kurze Angabe über den Herstellungsprozess des Arzneimittels.
- ▶ Art und Dauer der Anwendung.
- ▶ Packungsgrößen.
- ▶ Art der Haltbarmachung, Haltbarkeit und Hinweise zur Aufbewahrung.
- ▶ Ergebnisse der analytischen, klinischen und pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen.
- ▶ Methoden der Qualitätskontrolle.

Außerdem sollen alle weitergehenden Unterlagen und Angaben beigefügt werden, die für die bessere Bewertung des Arzneimittels nötig sind, egal ob sie für die Bewertung günstig oder ungünstig sind. Bei Arzneimitteln, die aus mehreren Wirkstoffen bestehen, soll die positive Wirkung jedes einzelnen Stoffes aufgezeigt werden. Dem Zulassungsantrag müssen noch folgende Angaben beigefügt werden:

- ▶ das Behältnis
- ▶ die äußere Umhüllung
- ▶ die Packungsbeilage
- ▶ die Fachinformation.

Muster des Arzneimittels mit Prüfstoffen können von der Bundesoberbehörde angefordert werden.

9.1.3 Sachverständigengutachten

Nach § 24 AMG soll ein Sachverständigengutachten über das Arzneimittel erstellt werden und den nach § 22 AMG erforderlichen Unterlagen beigelegt werden. Folgende Ergebnisse müssen durch das Gutachten bewertet werden:

- ▶ die Ergebnisse der analytischen Prüfung.
- ▶ die Ergebnisse der klinischen Prüfung.
- ▶ die Ergebnisse der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung.

Das Gutachten muss von dem Sachverständigen mit den Angaben über den Ort und Datum der Erstellung eigenhändig unterschrieben werden. Außerdem müssen folgende Angaben über den Gutachter gemacht werden:

- ▶ sein Name
- ▶ seine Ausbildung
- ▶ seine berufliche Tätigkeit
- ▶ seine berufliche Beziehung zum Antragssteller.

9.1.4 Entscheidung für die Zulassung

Nach § 25 AMG erteilt die zuständige Bundesoberbehörde die Zulassung eines Arzneimittels schriftlich unter Zuteilung einer Zulassungsnummer. Die Zulassung gilt nur für das im Zulassungsbescheid aufgeführte Arzneimittel. Die Zulassung darf nur untersagt werden, wenn:

- ▶ die Unterlagen unvollständig sind.
- ▶ dem Arzneimittel die angegebene therapeutische Wirkung fehlt.
- ▶ der Verdacht besteht, dass das Arzneimittel schädigende Wirkungen hat, die über ein vertretbares Maß hinausgehen.
- ▶ bei Arzneimitteln mit mehreren Wirkstoffen der Nachweis einer positiven Wirkung für jeden Wirkstoff fehlt.

Wird der Zulassungsantrag beanstandet, so hat der Antragsteller eine Frist von sechs Monaten die Mängel zu beseitigen. Nach Ablauf dieser Frist gilt der Antrag als abgelehnt. In diesem Fall können keine Unterlagen mehr zur Mängelbeseitigung eingereicht werden.

9.1.5 Vorprüfung

Nach § 25a AMG soll die zuständige Bundesoberbehörde den Zulassungsantrag durch unabhängige Sachverständige auf Vollständigkeit prüfen lassen, ob das Arzneimittel nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ausreichend geprüft worden ist. Bei Mängeln wird dem Antraggeber eine Frist von

drei Monaten eingeräumt, die Mängel zu beheben. Danach erfolgt eine erneute Beurteilung durch den Sachverständiger. Fällt die Beurteilung negativ aus, so wird der Zulassungsantrag abgelehnt.

9.1.6 Fristen für die Erteilung einer Zulassung

Nach § 27 AMG muss die zuständige Bundesoberbehörde über den Antrag auf Zulassung innerhalb einer Frist von sieben Monaten entscheiden. Die Entscheidung über die Anerkennung einer Zulassung ist innerhalb einer Frist von drei Monaten nach Erhalt des Beurteilungsberichtes zu treffen. Ein Beurteilungsbericht ist innerhalb einer Frist von drei Monaten zu erstellen. Bei Mängeln wird dem Antragsteller die Gelegenheit gegeben die Mängel zu beseitigen. In diesem Fall werden die Fristen bis zur Behebung der Mängel oder bis zum Ablauf der gesetzten Frist gehemmt.

9.1.7 Anzeigepflicht und Neuzulassung

Nach § 29 AMG soll der Hersteller des Arzneimittels, für die von der Kommission der Europäischen Gemeinschaften oder dem Rat der Europäischen Union keine Genehmigung für das In-Umlaufbringen erteilt worden ist, unverzüglich die Änderungen in den Angaben und Unterlagen bei der Bundesoberbehörde anzeigen.

- ▶ Änderung des Zulassungsbescheids bei einer Änderung der Bezeichnung des Arzneimittels. Das Arzneimittel darf unter der alten Bezeichnung vom pharmazeutischen Unternehmer noch ein Jahr, von den Groß- und Einzelhändlern noch zwei Jahre, in Umlauf gebracht werden.
- ▶ Beantragung einer neuen Zulassung:
 - bei einer Änderung der Zusammensetzung,
 - bei einer Änderung der Darreichungsform,
 - bei einer Erweiterung der Anwendungsgebiete und
 - bei der Einführung gentechnologischer Herstellungsverfahren.

9.1.8 Rücknahme, Widerruf und Ruhen der Zulassung

Nach § 30 AMG wird die Zulassung eines Arzneimittels zurückgenommen, wenn nachträglich bekannt wird, dass einer der Versagungsgründe bei der Erteilung der Zulassung vorgelegen hat. Außerdem ist die Zulassung zu widerrufen, wenn einer der Versagungsgründe nachträglich eingetreten ist. Die Zulassung ist ferner zurückzunehmen oder zu widerrufen, wenn sich u. a. herausstellt:

- ▶ dass dem Arzneimittel die therapeutische Wirksamkeit fehlt.
- ▶ dass das Arzneimittel unzureichende therapeutische Wirksamkeit nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse hat.

- ▶ dass unrichtige oder unvollständige Angaben gemacht worden sind.
- ▶ dass die vorgeschriebenen Prüfungen der Qualität nicht oder nicht ausreichend durchgeführt worden sind.

Widerspruch und Anfechtungsklage haben keine aufschiebende Wirkung auf Zurücknahme oder Widerruf der Zulassung. Ist die Zulassung für ein Arzneimittel zurückgenommen oder widerrufen, so darf es:

- ▶ nicht in Umlauf gebracht werden.
- ▶ nicht in den Geltungsbereich dieses Gesetzes verbracht werden.
- ▶ an den pharmazeutischen Unternehmer unter entsprechender Kenntlichmachung zurückgegeben werden. Die Rückgabe kann von der zuständigen Behörde angeordnet werden.

9.1.9 Erlöschen einer Zulassung

Nach § 31 AMG erlischt die Zulassung eines Arzneimittels

- ▶ durch schriftlichen Verzicht.
- ▶ nach Ablauf von fünf Jahren seit ihrer Erteilung, es sei denn, dass spätestens drei Monate vor Ablauf der Frist ein Antrag auf Verlängerung gestellt wird.
- ▶ durch Versagen der Zulassungsverlängerung.

Der Antrag auf Verlängerung ist durch einen Bericht zu ergänzen, der Angaben darüber enthält, ob und in welchem Umfang sich die Beurteilungsmerkmale für das Arzneimittel innerhalb der letzten fünf Jahre geändert haben. Die Zulassung ist innerhalb von drei Monaten vor ihrem Erlöschen um jeweils fünf Jahre zu verlängern, wenn kein Versagungsgrund vorliegt oder die Zulassung nicht zurückzunehmen oder zu widerrufen ist oder wenn von der Möglichkeit der Rücknahme oder des Widerrufs kein Gebrauch gemacht worden ist. Erlischt die Zulassung, so darf das Arzneimittel noch zwei Jahre in den Verkehr gebracht werden.

9.1.10 Staatliche Chargenprüfung

Nach § 32 AMG darf die Charge eines Serums, eines Impfstoffes oder eines Allergens nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie von der zuständigen Bundesoberbehörde freigegeben ist. Die Charge ist freizugeben, wenn eine Prüfung (staatliche Chargenprüfung) ergeben hat, dass

- ▶ sie nach Herstellungs- und Kontrollmethoden, die dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen, hergestellt und geprüft worden ist.
- ▶ sie die erforderliche Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit aufweist.

9.1.11 Kosten

Nach § 33 AMG erhebt die zuständige Bundesoberbehörde Kosten (Gebühren und Auslagen)

- ▶ für die Entscheidung über die Zulassung.
- ▶ für die Entscheidung über die Freigabe von Chargen.
- ▶ für die Bearbeitung von Anträgen.
- ▶ für die Tätigkeit im Rahmen der Sammlung und Bewertung von Arzneimittelrisiken.
- ▶ für andere Amtshandlungen einschließlich selbstständiger Beratungen und selbstständiger Auskünfte.

Für das Widerspruchsverfahren gegen einen von der zuständigen Bundesoberbehörde auf Grund dieses Gesetzes erlassenen Verwaltungsakt werden keine Kosten erhoben. Außerdem werden keine Kosten für mündliche und einfache schriftliche Auskünfte erhoben.

9.1.12 Zulassungen von Arzneimitteln aus anderen Staaten

Nach § 37 AMG steht die von der Kommission der Europäischen Gemeinschaften oder dem Rat der Europäischen Union erteilte Genehmigung für das In-Umlaufbringen einer nach § 25 AMG erteilten Zulassung gleich. Als Zulassung im Sinne des § 21 AMG gilt auch die von einem anderen Staat für ein Arzneimittel erteilte Zulassung, soweit dies durch Rechtsverordnung des Bundesministeriums bestimmt wird.

9.1.13 Compassionate Use Programme

Ein neues Sonderverfahren für die Zulassung der Arzneimittel ist „Compassionate Use Programme“. Waren in verschiedenen Europäischen Staaten einschließlich Deutschland „Compassionate Use Programme“ bisher nur im Kontext einer klinischen Studie möglich, so schafft ein Sonderverfahren der Zulassung in Form einer einjährig befristeten, jedoch wiederholt verlängerbaren Zulassung neue Möglichkeiten. Die Compassionate Use Regelung betrifft nur Medikamente des zentralen europäischen Verfahrens, durch das jedoch von Ende 2005 an alle neuen Wirkstoffe in den Indikationen Krebs, HIV, Diabetes sowie neurogenerative Erkrankungen zugelassen werden müssen.

9.2 ZULASSUNGSBEHÖRDEN IN DEUTSCHLAND

Zulassungsbehörden in Deutschland sind:

- ▶ Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (**BfArM**): zuständig für alle Humanarzneimittel außer Sera, Impfstoffe und Blutprodukte.

- ▶ Das Bundesamt für Sera und Impfstoffe „Paul-Ehrlich-Institut“ (PEI): zuständig für Sera, Impfstoffe und Blutprodukte.

9.2.1 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Die Zulassung von Arzneimitteln und Medizinprodukten in Deutschland erfolgt durch das BfArM. Das BfArM ist selbständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit. Mit dem Gesetz zur Neuordnung zentraler Einrichtungen des Gesundheitswesens wurde das BfArM am 1.7.1994 errichtet. Sitz der Behörde ist in Bonn.

Seit Inkrafttreten des Arzneimittelgesetzes (AMG) im Jahr 1978 wird der Nachweis der Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und der angemessenen pharmazeutischen Qualität des Produktes geprüft und bei Vorliegen der gesetzlichen Zulassungsvoraussetzungen dem pharmazeutischen Unternehmer die beantragte Zulassung erteilt. Die Zulassung wird auf fünf Jahre befristet erteilt. Die Verlängerung der Zulassung wird erst auf Antrag und nach nochmaliger Überprüfung erteilt. Die BfArM ist zuständig:

- ▶ für die Zulassung von Arzneimitteln und die Registrierung homöopathischer Arzneimittel. Für die Fragestellung, ob im konkreten Einzelfall Zulassungs- bzw. Registrierungspflicht besteht, sind oberste Landesgesundheitsbehörden zuständig.
- ▶ für die Erfassung und Auswertung von Arzneimittelrisiken, insbesondere von Nebenwirkungen, Gegenanzeigen, Verfälschungen und Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sowie für die Koordination der Schutzmaßnahmen (§§ 62 ff. AMG).
- ▶ für Entgegennahme der Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologische Prüfung, der Prüfpläne, Amendments, Safety Reports und der Voten der Ethikkommissionen seitens Pharmaindustrie (§ 40 Absatz 1 Nr. 6 AMG).
- ▶ für die Genehmigung der klinischen Prüfungen.
- ▶ für den Erfahrungsbericht des pharmazeutischen Unternehmers nach § 49 Absatz 6 AMG.
- ▶ für Beratung der Bundesregierung.
- ▶ für die Inspektionen.

9.2.2 Bundesamt für Sera und Impfstoffe (Paul-Ehrlich-Institut)

Die Aufgaben des PEI sind:

- ▶ Genehmigung der klinischen Prüfungen.

- ▶ Forschung, insbesondere zu Prüfungsverfahren, auf dem Gebiet der betreffenden Arzneimittel und Mittel.
- ▶ Standardwerte für die betreffenden Arzneimittel und Mittel festzulegen und Standardpräparate zu entwickeln.
- ▶ Überwachung der Sicherheit von betreffenden Arzneimitteln und Mitteln.
- ▶ Unterstützung der Landesbehörden bei der Erlaubnis für die Herstellung der betreffenden Arzneimittel und Mittel.
- ▶ Unterstützung der Landesbehörden bei der Überwachung des Verkehrs mit den betreffenden Arzneimitteln und Mitteln.
- ▶ Zulassung und Chargenweise Prüfung von (immun)biologischen Arzneimitteln im Humanbereich und Mitteln im Veterinärbereich. Nach § 77 AMG geht es um Sera, Impfstoffe, Blutzubereitungen, Testallergene, Testantigene und Testsera.

Im Zulassungsverfahren müssen die Qualität, Wirksamkeit, Unbedenklichkeit sowie die Umweltverträglichkeit der Substanz belegt werden. Zu diesem Zweck müssen folgende Unterlagen vorgelegt werden:

- ▶ Dokumentation der pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen.
- ▶ Dokumentation der physikalischen, chemischen, biologischen und mikrobiologischen Prüfungen.
- ▶ Dokumentation der Wirksamkeitsprüfungen.
- ▶ entsprechend für den Veterinärbereich die Dokumentation, die von Feldversuchen und Studien zu Ökotoxizität benötigt werden.
- ▶ der Nachweis validierter Virusinaktivierungsverfahren.
- ▶ Herstellungserlaubnis.

Zusätzlich führt das PEI eigene Laboruntersuchungen zur Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Präparate durch. Da biologische Präparate im Unterschied zu den pharmazeutischen Arzneimitteln Chargenprüfungspflicht unterliegen, muss nach erfolgter Zulassung jede einzelne Charge¹⁴ der Substanz vor dem Verkauf durch das PEI freigegeben werden. So wird eine Charge der Substanz vom PEI als zuständige Landesbehörde vor der Chargenfreigabe auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit überprüft.

14 Eine Charge ist die jeweils in einem Herstellungsgang erzeugte Menge eines Arzneimittels. Dies schließt die Etikettierung und Abfüllung ein.

9.2.3 Zulassungsbehörde in der EU

Die European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) ist zuständig für die Zulassung sämtlicher Arzneimittel. Die Aufgaben der EMA sind:

1. Europaweite Zulassung von Arzneimitteln.
2. Erfassung von Arzneimittelrisiken.
3. Koordination der Überwachungsaufgaben.

9.2.4 Zulassungsbehörde in den USA

Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) ist zuständig für Arzneimittel, Lebensmittel und Kosmetika. Die Aufgaben der FDA im Bereich Arzneimittel sind:

1. Zulassung von Arzneimitteln.
2. Erfassung von Arzneimittelrisiken.
3. Genehmigung von klinischen Studien.
4. Überwachung der Herstellung, der klinischen Prüfung, etc.

Damit der Prozess einer neuen Zulassung bei der FDA ablaufen kann, müssen zuerst Ergebnisse aus den Laboruntersuchungen und Tierversuchen vorgelegt werden. Sind die Unterlagen eingereicht, so wird die Zustimmung zur Durchführung einer klinischen Prüfung erst nach der inhaltlichen Überprüfung der eingereichten Unterlagen gegeben. Nach dem erfolgreichen Abschluss der klinischen Prüfungen, welche eindeutig zeigen müssen, dass das eingesetzte Medikament für den Organismus ungefährlich ist und sich zur Behandlung der benannten Indikation einsetzen lässt, kann der Zulassungsantrag bearbeitet werden. Die FDA fördert mindestens zwei völlig voneinander unabhängig laufende Studien, weil eine einzelne Studie durchaus zu einer falschen Schlussfolgerung führen kann. Während dem Zulassungsprozess kann es zu Inspektionen durch die FDA oder in seinem Auftrag kommen, die entweder in klinischen Zentren oder bei Sponsoren und anderen an der Studie beteiligten Organisationen durchgeführt werden. Diese Inspektionen kommen zustande:

- ▶ nach Einreichen eines Zulassungsgesuchs zur Einführung eines neuen Medikamentes.
- ▶ zur Überprüfung der Einhaltung von GCP/ICH zum Zweck des Schutzes von Studienteilnehmern.
- ▶ zur Überprüfung der Glaubwürdigkeit der erhobenen Daten.

Die Inspektionen werden nicht immer von FDA-Inspektoren durchgeführt. Je nach Wichtigkeit und Inspektionsgrund können Inspektoren, Untersucher oder Spezialuntersucher eingesetzt werden.

10 Überwachungsbehörden

Nach § 67 Absatz 1 AMG soll der Beginn einer klinischen Prüfung bei Menschen bei der Landesüberwachungsbehörde angezeigt werden. So soll bei der Anzeige der klinischen Prüfung der Sponsor der klinischen Prüfung, sofern vorhanden dessen Vertreter nach § 40 Absatz 1 Satz 3 Nr. 1 AMG sowie sämtliche Prüfer, soweit erforderlich auch mit Angabe der Stellung als Hauptprüfer oder Leiter der klinischen Prüfung namentlich benannt werden.

Die Kompetenz zur Überwachung der klinischen Prüfung verteilt sich in Deutschland auf die zuständigen Bundesoberbehörden und die Überwachungsbehörden der Länder (Regierungspräsidien, Bezirksregierungen). Die mit der Überwachung beauftragten Personen brauchen nicht unbedingt Beamte zu sein (§ 64 Absatz 2 Satz 1 AMG). Die beauftragten Personen müssen jedoch diese Tätigkeit hauptberuflich ausüben, um Interessenkollisionen zu vermeiden. Bei Sera, Impfstoffen, Testallergenen, Testsera und Testantigenen soll die zuständige Landesoberbehörde Angehörige des Paul-Ehrlich-Instituts als Sachverständige beteiligen (§ 64 Absatz 2 Satz 3 AMG). Die Aufgaben der Überwachungsbehörde sind u. a.

- ▶ Erstellung von Auflagen zur Durchführung von notwendigen Maßnahmen.
- ▶ Einleitung von Strafverfahren bei Verdacht auf Ordnungswidrigkeiten.
- ▶ Informationsaustausch mit anderen Überwachungsbehörden und Zulassungsbehörden.
- ▶ Durchführung der Inspektionen.

Die Behördeninspektionen dienen zur Überprüfung der Einhaltung von gesetzlichen Normen. In der Regel finden sie während der Geschäftszeit und unangemeldet statt. Über das Ergebnis der Inspektion wird ein Protokoll angefertigt.

10.1 AHNDUNG DER VERSTÖSSE

Zur Beseitigung bzw. Vermeidung der bei der Überwachung festgestellten Verstöße können die zuständigen Landesoberbehörden die dafür notwendigen Anordnungen treffen (§ 69 Absatz 1 Satz 1 AMG). Alle Anordnungen müssen dem Gesetzeszweck der Arzneimittelsicherheit dienen und strikt am Grundsatz der Gesetzmäßigkeit orientiert sein. Je nach Schwere der Verstöße können u. a. folgende Anordnungen getroffen werden:

- ▶ Sicherstellung der Arzneimittel, die den Vorschriften der einschlägigen Gesetze über den Verkehr mit Arzneimitteln und die Heilmittelwerbung nicht entsprechen.

-
- ▶ Sicherstellung von Arzneimitteln, wenn durch deren unzureichende Lagerung und deren Abgabe die Gesundheit von Menschen gefährdet wird.
 - ▶ Rückgabe der Arzneimittel für die keine Zulassung mehr besteht bzw. die Zulassung widerrufen ist an die pharmazeutischen Unternehmen.
 - ▶ Vorläufige Anordnung einer Betriebsschließung, soweit es zur Verhütung dringender Gefahren für die öffentliche Sicherheit und Ordnung geboten ist.

11 Deklaration von Helsinki

Die Deklaration von Helsinki ist eines der wichtigsten Dokumente zur Regelung von Versuchen im Rahmen der klinischen Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten an Menschen. Sie wurde in den frühen sechziger Jahren durch den Weltärztebund zum Schutz des Menschen bei klinischen Prüfungen herausgegeben. Sie ist eine Deklaration zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung an Menschen.

Im Juni 1964 wurde sie von der 18. Generalversammlung des Weltärztebundes in Helsinki verabschiedet. Ihren Ursprung hat sie aus den zehn Prinzipien des Nürnberger Ärzteprozesses. Diese Deklaration wird von Zeit zu Zeit erneuert. Seit ihrer Erstfassung wurde sie bereits einige Male revidiert:

- ▶ Im Oktober 1975 von der 29. Generalversammlung des Weltärztebundes in Tokyo.
- ▶ Im Oktober 1983 von der 35. Generalversammlung des Weltärztebundes in Venedig.
- ▶ Im September 1989 von der 41. Generalversammlung des Weltärztebundes in Hong-Kong.
- ▶ Im Oktober 1996 von der 48. Generalversammlung des Weltärztebundes in Somerset West (Südafrika).
- ▶ Im Oktober 2000 von der 52. Generalversammlung des Weltärztebundes in Edinburgh.
- ▶ In den Jahren 2002 und 2004 wurden jeweils Anmerkungen zu Punkten 29 und 30 hinzugefügt.

Die Deklaration von Helsinki wird in drei Abschnitte unterteilt:

- ▶ Abschnitt A: Einleitung
- ▶ Abschnitt B: Allgemeine Grundsätze medizinischer Forschung
- ▶ Abschnitt C: Besondere Grundsätze medizinischer Forschung in Verbindung mit medizinischer Versorgung

11.1 EINLEITUNG

Die Einleitung der Deklaration von Helsinki besteht aus neun Punkten (Punkt eins bis neun):

1. Die Deklaration von Helsinki ist eine Leitlinie für Ärzte und andere Personen, die in der medizinischen Forschung an Menschen tätig sind. Medizinische Forschung schließt die Forschung an identifizierbarem menschlichem Material oder identifizierbaren Daten ein.

2. Es ist die Pflicht eines Arztes, die Gesundheit der Menschen zu fördern und zu erhalten. Der Erfüllung dieser Pflicht dient der Arzt mit seinem Wissen und Gewissen.
3. Ein Arzt soll nur im Interesse seines Patienten handeln, wenn er ihm eine medizinische Behandlung oder Beratung zuteil werden lässt.
4. Medizinischer Fortschritt beruht auf Forschung, die sich letztlich zum Teil auch auf Versuche am Menschen stützen muss.
5. Bei medizinischer Forschung am Menschen sollten Überlegungen zum Wohl der Versuchsperson Vorrang vor dem Interesse der Wirtschaft und der Gesellschaft haben.
6. Der primäre Zweck medizinischer Forschung am Menschen ist prophylaktische, diagnostische und therapeutische Verfahren sowie das Verständnis für die Ätiologie und Pathogenese der Krankheit zu verbessern. Selbst die besten erprobten prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Methoden müssen ständig durch Forschung auf ihre Wirksamkeit, Leistungsfähigkeit, Verfügbarkeit und Qualität überprüft werden.
7. in der medizinischen Praxis und medizinischen Forschung schließen die meisten prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Verfahren Risiken und Belastungen ein.
8. Medizinischer Forschung ist Gegenstand ethischer Standards, die den Respekt vor dem Menschen fördern und seine Gesundheit und Rechte schützen. Einige Betroffenengruppen sind verletzlich und benötigen besonderen Schutz. Die besonderen Bedürfnisse der wirtschaftlich und gesundheitlich benachteiligten müssen beachtet werden. Besondere Aufmerksamkeit ist zudem erforderlich bei denjenigen, die nicht für sich selbst eine Einwilligung geben oder verweigern können.
9. Die Forscher sollten sich der ethischen, gesetzlichen und verfahrensförmigen Erfordernisse medizinischer Forschung am Menschen ihres eigenen Landes ebenso wie der anwendbaren internationalen Regeln bewusst sein. Keine nationale ethische, gesetzliche oder verfahrensförmige Regel sollte irgendeines der in dieser Deklaration niedergelegten Kriterien zum Schutz der Menschen abschwächen oder aufheben.

11.2 ALLGEMEINE GRUNDSÄTZE MEDIZINISCHER FORSCHUNG

Allgemeine Grundsätze der Deklaration von Helsinki sind 18 Punkte (Punkt zehn bis 27):

1. Es ist die Pflicht des Arztes, in der medizinischen Forschung Leben, Gesundheit, Privatsphäre und Würde des Menschen zu schützen.
2. Medizinische Forschung am Menschen muss den allgemein anerkannten wissenschaftlichen Grundsätzen entsprechen, auf umfassender Kenntnis der wissenschaftlichen Literatur, auf anderen relevanten Informationsquellen und auf ausreichenden Laborversuchen und soweit angemessen auf Tierversuche basieren.
3. Angemessene Vorsicht muss bei der Durchführung von Versuchen walten, die die Umwelt in Mitleidenschaft ziehen können. Das Wohl der Versuchstiere muss respektiert werden.
4. Die Planung eines jeden Versuches am Menschen sollte klar formuliert in einem Versuchsprotokoll niedergelegt werden. Dieses Protokoll sollte zur Beratung, Stellungnahme, Orientierung und soweit angemessen, zur Zustimmung einer besonders berufenen Ethikkommission vorgelegt werden, die unabhängig vom Forschungsteam, vom Sponsor und vor irgendeiner anderen unangemessenen Beeinflussung sein muss. Diese unabhängige Ethikkommission sollte mit den Gesetzen oder Bestimmungen des Landes, in dem der Versuch durchgeführt wird, im Einklang sein.
5. Das Versuchsprotokoll sollte stets die ethischen Überlegungen im Zusammenhang mit der Durchführung des Versuchs darlegen und aufzeigen, dass diese Übereinstimmungen mit den Grundsätzen dieser Deklaration stehen.
6. Medizinische Forschung sollte nur von wissenschaftlich qualifizierten Personen und unter Aufsicht einer klinisch erfahrenen Person durchgeführt werden. Die Verantwortung für die Versuchsperson trägt stets eine medizinisch qualifizierte Person und nie die Versuchsperson selbst, auch dann nicht, wenn sie ihr Einverständnis gegeben hat.
7. Jedem medizinischen Forschungsvorhaben am Menschen sollte eine sorgfältige Abschätzung der voraussehbaren Risiken und Belastungen im Vergleich zu einem voraussichtlichen Nutzen für die Versuchsperson oder andere Person vorausgehen. Dies schließt die Teilnahme von gesunden Freiwilligen an medizinischer Forschung nicht aus.
8. Ärzte sollten nicht bei Versuchen am Menschen tätig werden, wenn sie nicht darauf vertrauen können, dass die mit dem Versuch verbundenen Risiken angemessen beurteilt wurden und zufrieden stellend beherrschbar sind. Ärzte sollten den Versuch abbrechen, sobald sich herausstellt, dass das Risiko den möglichen Nutzen übersteigt oder wenn kein hinreichender Beweis für positive und nützliche Ergebnisse erbracht wurde.

9. Medizinische Forschung am Menschen sollte nur durchgeführt werden, wenn die Bedeutung des Versuchsziels die mit dem Versuch verbundenen Risiken und Belastungen für die Versuchsperson überwiegt. Dies ist von besonderer Bedeutung, wenn die Versuchsperson gesund ist.
10. Medizinische Forschung ist nur dann gerechtfertigt, wenn ein vernünftiges Maß an Wahrscheinlichkeit dafür besteht, dass die Bevölkerungsgruppen, an denen die Forschung durchgeführt wird, voraussichtlich einen Nutzen von den Forschungsergebnisse haben werden.
11. Die Versuchspersonen müssen freiwillige Teilnehmer und über das Forschungsvorhaben aufgeklärt sein.
12. Das Recht der Versuchsperson auf Unversehrtheit muss stets geachtet werden.
13. Bei jeder Forschung am Menschen muss jede Versuchsperson ausreichend über Ziele, Methoden, Quellen finanzieller Unterstützung und mögliche Interessenkonflikte, institutionelle Verbindungen des Forschers, die zu erwartenden Nutzen und möglichen Risiken der Studie und die damit verbundenen Störungen aufgeklärt werden. Die Versuchsperson sollte darüber aufgeklärt sein, dass sie das Recht hat, die Teilnahme am Versuch zu verweigern. Außerdem kann sie jederzeit und ohne Nachteil eine einmal gegebene Zustimmung widerrufen. Nachdem der Arzt sich vergewissert hat, dass die Versuchsperson die Aufklärung verstanden hat, sollte er die freiwillig erteilte Einwilligung der Versuchsperson einholen. Dies sollte vorzugsweise in schriftlicher Form erfolgen. Falls die Einwilligung nicht in schriftlicher Form erfolgen kann, muss sie formell dokumentiert und durch Zeugen bestätigt werden.
14. Ist die Versuchsperson vom Arzt abhängig oder erfolgte die Einwilligung möglicherweise unter Druck, so soll der Arzt beim Einholen der Einwilligung besondere Vorsicht walten lassen. In einem solchen Fall sollte die Einwilligung nach Aufklärung durch einen anderen gut unterrichteten Arzt eingeholt werden. Es soll kein Abhängigkeitsverhältnis zwischen ihm und der Versuchsperson bestehen.
15. Für eine Versuchsperson, die physisch oder geistig nicht fähig ist, ihre Einwilligung zu geben oder wegen ihrer Minderjährigkeit nicht einwilligungsfähig ist, muss der Forscher die Einwilligung nach Aufklärung vom gesetzlich ermächtigten Vertreter entsprechend dem anwendbaren nationalen Recht einholen. Diese Personengruppen sollen nur dann in Forschung einbezogen werden, wenn die Forschung die Gesundheit der entsprechenden Gruppe fördert.

16. Wenn die Versuchsperson, die (wie ein minderjähriges Kind) als einwilligungsunfähig anzusehen ist, eine billigende Äußerung zur Entscheidung bezüglich ihrer Teilnahme an Forschung abgeben kann, muss der Forscher diese Entscheidung zusätzlich zur Einwilligung des gesetzlich ermächtigten Vertreters einholen.
17. Forschung an Versuchspersonen, deren Einwilligung nicht eingeholt werden kann, und zwar auch nicht in Form einer Einwilligung eines Stellvertreters oder in Form einer vorherigen Einwilligung des Betroffenen, sollte nur durchgeführt werden, wenn der physisch oder psychische Zustand, der der wirksamen Einwilligung nach Aufklärung entgegensteht, ein notwendiges Charakteristikum der fraglichen Versuchsgruppe ist. Die besonderen Gründe für die Einbeziehung der einwilligungsunfähigen Person sollte in Versuchsprotokoll zur Bewertung und Zustimmung durch die Ethikkommission vorgelegt werden. Das Versuchsprotokoll sollte festlegen, dass die Einwilligung zur weiteren Teilnahme am Forschungsvorhaben sobald wie möglich von der betroffenen Person oder ihrem gesetzlich ermächtigten Vertreter eingeholt werden sollte.
18. Sowohl Autoren als auch Verleger von Veröffentlichungen haben ethische Verpflichtungen. Bei der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse sind die Forscher verpflichtet, die Ergebnisse genau wiederzugeben. Sowohl negative als auch positive Ergebnisse sollten veröffentlicht werden oder auf andere Weise öffentlich verfügbar sein. Berichte über Forschung, die nicht in Übereinstimmung mit den in dieser Deklaration niedergelegten Grundsätzen durchgeführt wurden, sollte nicht veröffentlicht werden.

11.3 BESONDERE GRUNDSÄTZE MEDIZINISCHER FORSCHUNG

Besondere Grundsätze der Deklaration von Helsinki sind fünf Punkte (Punkt 28 bis 32):

1. Der Arzt kann medizinische Forschung nur insoweit mit medizinischer Versorgung verbinden, als die Forschung durch ihren möglichen prophylaktischen, diagnostischen oder therapeutischen Wert gerechtfertigt ist. Wenn medizinische Forschung mit medizinischer Versorgung verbunden wird, sind zusätzliche Standards anzuwenden, um die Versuchspersonen zu schützen.
2. Die Vorteile, Risiken, Belastungen und Wirksamkeit eines neuen Verfahrens sollten gegen diejenigen des derzeit besten prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Verfahrens abgewogen werden. Dies schließt den Gebrauch von Placebos ebenso wenig aus wie das Unterlassen einer Behand-

lung, sofern kein erprobtes prophylaktisches, diagnostisches oder therapeutisches Verfahren existiert.

3. Bei Beendigung einer Studie sollte gewährleistet werden, dass jeder darin eingeschlossene Patient Zugang zu denjenigen Verfahren erhält, die sich in der Erprobung als die besten prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Verwiesen haben.
4. Der Arzt sollte den Patienten umfassend über alle forschungsbezogenen Aspekte der Versorgung informieren. Die Weigerung eines Patienten, an einem Versuch teilzunehmen, darf niemals die Beziehung zwischen Arzt und den Patienten beeinträchtigen.
5. Sofern erprobte prophylaktische, diagnostische und therapeutische Verfahren fehlen oder sich als unwirksam erwiesen haben, muss der Arzt die Freiheit haben, bei der Behandlung seines Patienten mit dessen Einwilligung nach Aufklärung unerprobte oder neue prophylaktische, diagnostische und therapeutische Maßnahmen zu ergreifen, wenn sich nach seinem Urteil die Hoffnung bietet, das Leben des Patienten zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu lindern. Soweit möglich sollten diese Verfahren zum Gegenstand der Forschung gemacht worden sein, um ihre Sicherheit und Wirksamkeit zu überprüfen.

12 Studienprotokoll (Prüfplan)

Jede klinische Prüfung ist mit Chancen und Risiken verbunden. Eine Reduzierung der eventuellen Risiken erfordert genaue Planung. So sollte die Anzahl der Patienten oder Probanden nicht größer sein, als es zur Erfüllung der Zielsetzung der Prüfung notwendig ist. Außerdem sollte die durchgeführte Prüfung die Fragen beantworten, die an sie gestellt werden. Zum Aufbau einer gut geplanten klinischen Prüfung gehören:

- ▶ sorgfältige wissenschaftliche Rechtfertigung.
- ▶ angemessenes Design mit einer klaren Formulierung der Forschungsfragen.
- ▶ adäquate Abschätzung der Stichprobengröße.

Eine gut geplante Prüfung beruht in erster Linie auf einem gründlich durchdachten, gut aufgebauten und vollständigen Studienprotokoll. Das Studienprotokoll soll folgende Informationen enthalten:

- ▶ Allgemeine Angaben
- ▶ Begründung und Ziele
- ▶ Ethische Aspekte
- ▶ Allgemeiner Zeitplan
- ▶ Allgemeine Planung
- ▶ Auswahl der Versuchspersonen
- ▶ Genaue Beschreibung der Durchführung

Der Prüfplan ist ein Dokument, das den wissenschaftlichen Hintergrund, die Ziele und die biometrische Planung einer klinischen Prüfung beschreibt. Außerdem sind die Bedingungen, unter denen die klinische Prüfung durchgeführt und überwacht wird, aus dem Prüfplan zu entnehmen. Der Prüfplan wird von einer Arbeitsgruppe erstellt, zu der u. a. ein medizinischer Fachreferent, Monitor, Mitarbeiter der Biometrik und der Arzneimittelsicherheit angehören können. Der Prüfplan kann folgendermaßen aufgebaut sein:

- ▶ Titelblatt beinhaltet Informationen zu:
 - EudraCT Nummer
 - Studientitel
 - Prüfpräparat
 - Projektnummer
 - Studiennummer
 - Prüfungsleiter
 - Sponsor
 - Projektleiter

- Monitor
- Version Nr. und Erstellungsdatum.
- ▶ Zustimmung zum Prüfplan
- ▶ Studienkurzfassung einschließlich Ein- und Ausschlusskriterien
- ▶ Inhaltsverzeichnis
- ▶ Einleitung und wissenschaftliche Begründung
- ▶ Ziel der klinischen Prüfung
- ▶ Patientenkollektiv
 - Einschlusskriterien
 - Ausschlusskriterien
 - Besonderheiten
- ▶ Studienmedikation
- ▶ Studienablauf
 - Screening-Untersuchungen vor der Studie
 - Registrierung der Probanden
 - Behandlung
 - Begleitmedikation
 - Dosismodifikation
 - Empfehlung zur Behandlung von spezifischen Toxizitäten
 - Untersuchungen im Verlauf der Studie
 - Dauer der Behandlung- und Follow-Up-Phase
 - Untersuchungen am Ende der Studie
 - Untersuchungen während der Follow-Up-Phase
 - Abbruch der Studie bzw. das Herausnehmen der einzelnen Patienten aus der Studie
- ▶ Bestimmung von Nutzen und Effektivität
- ▶ Nebenwirkungen und Toxizität
- ▶ SUSAR und SAE: Definition und Vorgehensweise
- ▶ Studienmedikation
- ▶ Datenanalyse und statistische Besonderheiten
- ▶ Administrative Aspekte
- ▶ Literaturangaben
- ▶ Anhang
 1. Patientenaufklärung (blanko)
 2. Patienteneinverständniserklärung (blanko)
 3. Deklaration von Helsinki
 4. Versicherungsbedingungen
 5. Bedingungen für die Benutzung der Studieninformationen und Publikation der Ergebnisse

Nach GCP ist die Sprache des Prüfplans nicht festgelegt. Im Hinblick auf die Globalisierung und internationale Nutzung der Studienergebnisse erscheint ein englischsprachiger Prüfplan von Vorteil zu sein. Für die Einreichung bei der Ethikkommission reicht neben dem englischsprachigen Prüfplan eine in deutscher Sprache verfasste Studienkurzfassung.

12.1 ZUSTIMMUNG ZUM PRÜFPLAN

Nach Erstellen des Prüfplans sollte die Zustimmung aller an der klinischen Prüfung beteiligten Personen eingeholt werden.

- ▶ Leiter der klinischen Prüfung (LKP)
- ▶ Biostatistiker
- ▶ Sponsor
- ▶ CRO
- ▶ Alle beteiligten Hauptprüfer

12.2 STUDIENKURZFASSUNG

In der Studienkurzfassung werden u. a. ein Überblick über Studiendesign, primäre und sekundäre Ziele der klinischen Prüfung, Art der Studie, Gesamtpatientenzahl, Ein- und Ausschlusskriterien, Dosis, Untersuchungen und Diagnosen angegeben. Außerdem kann der Ablauf der klinischen Studie mit Hilfe der Charts schematisch dargestellt werden. Dabei können die zeitlichen Abläufe der Untersuchungen und deren Reihenfolge wiedergegeben werden.

12.3 EINLEITUNG UND WISSENSCHAFTLICHE BEGRÜNDUNG

In der Einleitung werden theoretische und klinische Hintergründe durch Literaturangaben dargestellt. Dabei werden u. a. folgende Punkte behandelt:

- ▶ Vorklinische und klinische Daten zu Prüfmedikation
- ▶ Klinische Daten zu Vergleichsmethoden/-medikamenten
- ▶ Klinische Daten zur Behandlung von der jeweiligen Indikation
- ▶ Therapeutische Effekte unter Angabe der behandelten Patienten
- ▶ Verträglichkeit
- ▶ Sicherheit
- ▶ Nutzen der neuen Prüfsubstanz bzw. Behandlungsmethode

12.4 ZIEL DER KLINISCHEN PRÜFUNG

Das Ziel der durchzuführenden klinischen Prüfung muss in diesem Kapitel genau dargestellt werden. Es kann sich nach der Phase der Studie richten. Außerdem können klinische Prüfungen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse, Arzneimittelnebenwirkungen und Interaktionen der Prüfsubstanzen mit anderen Substanzen durchgeführt werden.

12.5 PATIENTENKOLLEKTIV

Die richtige Auswahl der Patienten ist für die Durchführung der klinischen Prüfung von entscheidender Bedeutung. So soll die Auswahl der Patienten/Probanden nach bestimmten Kriterien festgelegt werden, nach denen die Patienten in die klinische Studie aufgenommen und behandelt werden. Wichtigste Merkmale zur Auswahl der Patienten sind das Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und diagnostische Aufnahmekriterien.

12.6 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Die Auswertbarkeit einer klinischen Studie ist von der genauen Beachtung und Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien abhängig. Durch die Ein- und Ausschlusskriterien will man:

- ▶ die Einbeziehung von Patienten mit erhöhtem Risiko vermeiden.
- ▶ die Teilnahme von geeigneten Patienten sicherstellen.

Beim Probanden- /Patienteneinschluss in die Studie soll man auf die genaue Einhaltung aller Kriterien achten.

12.7 STUDIENMEDIKATION

Studienmedikamente sind Prüfpräparate, die im Rahmen klinischer Studien eingesetzt werden. Sie können Wirkstoffe oder Placebos sein. Die Prüfpräparate werden als aktive Testsubstanz oder als Vergleichspräparat eingesetzt. Zu den Prüfpräparaten gehören:

- ▶ Nicht zugelassene Arzneimittel.
- ▶ Zugelassene Arzneimittel, die in anderer Darreichungsform und Kombination oder nicht zugelassenem Anwendungsgebiet oder zum Erhalt zusätzlicher Informationen eingesetzt werden.

In diesem Abschnitt werden die Medikamente, die während der klinischen Prüfung eingesetzt werden, beschrieben. Dabei werden die Kriterien zur Bereitstel-

lung, Lagerung, Dosierung und Abgabe beschrieben, sowie die Pflicht über die Dokumentation von Drug-Dispensing-Logs. Die Prüfmedikation muss vor unerlaubtem Zugriff gesichert sein. Bei einer doppelblinden randomisierten Studie erhält der Prüfarzt einen Notfallumschlag, in dem die genaue Angabe der jeweils zu verwendeten Prüfmedikation beschrieben ist.

12.8 STUDIENABLAUF

In diesem Abschnitt wird die genaue Vorgehensweise bei der Behandlung beschrieben. So sind detaillierte Angaben zu Screening, Baseline, Behandlungsdauer, Behandlungsart, Abschlussbesuche und Follow-Up zu finden. Außerdem sind hier Empfehlungen zur Dosisreduktion bei aufgetretener Toxizität und Empfehlungen zu erlaubten und unerlaubten Begleitmedikationen zu finden.

12.9 DOSISANPASSUNG UND KRITERIEN ZUM ABRUCH

In diesem Kapitel wird die genaue Vorgehensweise bei verschiedenen Problemstellungen beschrieben. So wird genau vorgegeben, bei welcher Toxizität, welche Dosisanpassung stattfinden soll, und wann die Weiterführung der klinischen Prüfung für die einzelnen Patienten/Probanden nicht mehr empfehlenswert ist.

12.10 DATENANALYSE UND STATISTISCHE BESONDERHEITEN

In diesem Kapitel werden die anzuwendenden statistischen Methoden ausführlich beschrieben. Dabei werden Überlegungen zur geplanten Anzahl der Patienten in Bezug auf Aussagekraft der klinischen Prüfung erläutert.

13 Schriftliche Patienten-/Probandeninformation

Versuche an Menschen haben eine lange Geschichte. Sie wurden insbesondere während des zweiten Weltkriegs auf erschreckende Art und Weise ohne Beachtung des Selbstbestimmungsrechts des einzelnen durchgeführt. Im Nürnberger Ärzteprozess (Oktober 1946 – August 1947) wurden sieben von 23 Angeklagten wegen unmenschlicher Versuche an Menschen zum Tode verurteilt. Während dieses Prozesses wurden international anerkannte Leitlinien für die medizinische Forschung an Menschen festgelegt. Das erste Prinzip verlangt die freiwillige Zustimmung der Versuchsperson. Es hat bis heute seine Gültigkeit. Die Deklaration von Helsinki (1962) sowie die Erklärung von Tokio (1975) haben die ethische Kodifizierung fortgeschrieben. Die Einverständniserklärung des Patienten soll nach angemessener Aufklärung durch den Arzt erfolgen. Weiterhin wird ein Aufklärungsbogen für die Aufklärung der Patienten/Probanden erstellt. Er muss in allgemeinverständlicher Sprache über u. a. folgende Punkte informieren:

- ▶ Titel der geplanten klinischen Prüfung
- ▶ allgemeinverständlicher Überblick über den derzeitigen Stand der Forschung im Hinblick auf die klinische Prüfung
- ▶ allgemeine Ziele der geplanten klinischen Prüfung
- ▶ allgemein verständliche Darstellung des Studiendesigns (z. B. doppelblind, placebokontrolliert)
- ▶ genauen Ablauf der klinischen Prüfung (geplante Untersuchungen, Dauer der einzelnen Untersuchungen und der klinischen Prüfung)
- ▶ aktuellen Kenntnisstand über die neuen Therapiemaßnahmen
- ▶ genaue Darstellung der Nutzen-Risiko-Abwägungen
 - zu erwartender individueller Nutzen
 - Nutzen für die Allgemeinheit
 - sichere bzw. potentielle Risiken
 - körperliche und seelische Belastungen
 - unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln
- ▶ Darstellung alternativer Behandlungsmöglichkeiten mit möglichen Vor- und Nachteilen
- ▶ Angaben zum Versicherungsschutz
 - postalische Versicherungsanschrift und Telefonnummer
 - Policennummer und Höchstsumme
 - Verlust des Versicherungsschutzes bei Fehlverhalten
 - Versicherungsobliegenheiten
- ▶ Angaben zum Datenschutz.

Außerdem muss aus dem Aufklärungsbogen hervorgehen, dass die Teilnahme an der klinischen Prüfung auf freiwilliger Basis beruht und dass die Probanden jederzeit ihre Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung ohne Angabe von Gründen zurückziehen können, ohne dass ihnen daraus Nachteile entstehen. Während der Aufklärung müssen folgende Punkte besprochen werden:

- ▶ Ziel und Wesen des Vorhabens
- ▶ Alternative Therapien
- ▶ Erfahrung mit Studientherapie
- ▶ Chancen und Risiken
- ▶ Beschreibung des Vorhabens
 - Allgemein
 - Ablauf
 - Umfang der Untersuchungen
 - Dauer der Therapie
 - Vorgehensweise zur Wahl der Therapie (Randomisierung, Placebo, Doppelblind, ...)
 - Nachbeobachtungsphase
- ▶ Verhütung während der Studien- und Follow-Up-Phase
- ▶ Freiwilligkeit der Teilnahme
- ▶ Möglichkeit des Einwilligungswiderrufs
- ▶ Vorgehensweise bei Nebenwirkungen
- ▶ Kontaktpersonen im Notfall und für Fragen
- ▶ Fragen zur Honorierung
- ▶ Versicherungsschutz
- ▶ Pflichten des Probanden
- ▶ Datenschutz
- ▶ Weitergabe der Daten zur wissenschaftlichen Auswertung
- ▶ Einsicht der Originaldaten durch Dritte.

Titel der Studie

Prüfärzte
Telefonnummer für Rückfragen:

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihr Arzt hat Ihnen bereits mitgeteilt, dass Sie an erkrankt sind. Möglicherweise kann durch die Behandlung mit eine Heilung (ein Rückgang) der Erkrankung erreicht werden.

Aktueller Stand der Wissenschaft

Beschreibung des Studienverlaufs

Sie haben die Möglichkeit an dieser klinischen Studie teilzunehmen. Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Ohne Angabe von Gründen können Sie Ihre Einwilligung jederzeit zurücknehmen. Ihre Weiterbehandlung wird dadurch nicht beeinflusst.

Vor Beginn der Studie werden eine gründliche körperliche Untersuchung, durchgeführt. Um das Ausmaß Ihrer Erkrankung zu beurteilen, werden verschiedene Untersuchungsmethoden angewandt.

Nach Abschluss der Untersuchungen werden Sie nach dem Zufallsprinzip einer von z.B. 2 Behandlungsgruppen zugewiesen.

Sie erhalten als Infusion/Tabletten/Bestrahlung bei Ihrem Prüfarzt in der Klinik. Die Infusion/Tabletten/Bestrahlung von erfolgt über

Die Behandlung mit wird solange fortgesetzt, wie Sie von der Therapie Nutzen tragen.

Sie können die Behandlung abbrechen, wenn Sie dies wünschen. Ihr behandelnder Arzt wird in einem solchen Fall andere Behandlungsmöglichkeiten mit Ihnen besprechen.

Ihr Arzt kann die Behandlung mit der Prüfmedikation beenden, falls Sie schwere Nebenwirkungen haben oder falls Ihre Erkrankung trotz der Behandlung weiter fortschreitet. Auch in diesem Fall wird Ihr Arzt mit Ihnen andere Behandlungsmöglichkeiten besprechen.

Mögliche Risiken

Bisher wurden in klinischen Prüfungen Anzahl Patienten/Probanden behandelt. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diese Nebenwirkungen

Sie können einige, keine oder alle der genannten Nebenwirkungen haben. Die Nebenwirkungen können leicht, mäßig oder schwer ausgeprägt sein. Es ist nicht auszuschließen, dass nicht genannte und bisher nicht bekannte Nebenwirkungen auftreten.

Bitte geben Sie Ihrem Arzt Bescheid, falls Sie an einer Nebenwirkung leiden, die Sie im Alltag beeinträchtigt, unabhängig davon, ob Sie einen Zusammenhang mit der Behandlung sehen.

Studiennummer, Version, Datum der Erstellung

Seitennummer/ Seitenzahl

Bitte sagen Sie Ihrem Arzt Bescheid, falls Sie sich zusätzlich einer anderen Behandlung unterziehen oder zusätzliche Medikamente nehmen.

Möglicher Nutzen

In welchem Ausmaß die Therapie eine Besserung Ihrer Erkrankung herbeiführt, kann noch nicht gesagt werden.Falls überhaupt keine Besserung eintritt, wird Ihr Arzt mit Ihnen andere Behandlungsmöglichkeiten besprechen.

Andere Therapiemöglichkeiten

Ihr Arzt wird Sie über weitere Therapiemöglichkeiten beraten.

Versicherungsschutz

Während der gesamten Studiendauer sind Sie nach den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes durch die Herstellerfirma versichert. Um den Versicherungsschutz nicht zu verlieren, darf während der Dauer der klinischen Prüfung eine andere medizinische Behandlung nur im Einvernehmen mit dem Prüfarzt vorgenommen werden (Notfälle ausgenommen). Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, muss unverzüglich dem Versicherer bzw. dem Prüfarzt mitgeteilt werden. Die Höchstgrenze für die Leistung des Versicherers bilden 500.000,- Euro je versicherter Person. Die Versicherung wurde bei

Versicherung AG

Genauere Adresse

Telefon

abgeschlossen, mit der Versicherungs-Nummer

Meldung an die Behörden

Die klinische Prüfung ist entsprechend dem Arzneimittelgesetz Paragraph 67 dem zuständigen Regierungspräsidium gemeldet und von einer anerkannten Ethikkommission begutachtet worden.

Vertraulichkeit der Unterlagen

Alle im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobenen personenbezogenen Daten werden entsprechend der ärztlichen Schweigepflicht und den gesetzlichen Bestimmungen vertraulich behandelt. Nach dem Deutschen Arzneimittelgesetz ist die Durchführung einer klinischen Prüfung nur zulässig, wenn Sie mit der Aufzeichnung Ihrer Krankheitsdaten und deren anonymisierten Weitergabe an die zuständigen Gesundheitsbehörden (örtliche Überwachungsbehörde und Bundesgesundheitsbehörden) und an den Arzneimittelhersteller einverstanden sind. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden anonymisiert in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen. Die korrekte und vollständige Aufzeichnung aller Daten ist besonders wichtig für den Forschungszweck und dient damit auch der Sicherheit zukünftiger Patienten. Um die korrekte und vollständige Aufzeichnung aller Daten in Dokumentationsbögen sicherzustellen, müssen die anonymisierten Dokumentationsbögen jedoch durch Angehörige staatlicher Gesundheitsbehörden und durch besonders geschulte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Mitarbeiter des Sponsors mit den Originaldaten verglichen werden.

Die Ergebnisse der Studie können in Form einer wissenschaftlichen Arbeit veröffentlicht und bei der Gesundheitsbehörde eingereicht werden.

14 Schriftliche Einwilligungserklärung

Grundlage der Patientenaufklärung sind AMG, Berufsordnung der Ärzte, Deklaration von Helsinki und GCP-Richtlinie. Nach § 40 und 41 AMG soll die Einwilligung zur Teilnahme an einer klinischen Studie schriftlich abgegeben werden. Sollte der Kranke nicht in der Lage sein, die Einwilligung schriftlich zu erteilen, so kann sie mündlich gegenüber dem behandelnden Arzt in Gegenwart eines Zeugen abgegeben werden. Vor der Aufnahme in die klinische Prüfung muss der Studienteilnehmer oder sein Vertreter mit seiner Unterschrift und Datumsangabe seine Einwilligung erklären. Die Einwilligung der Patienten ist der arzneimittelgesetzliche Ansatz zur Lösung der Datenschutzprobleme. Zur Datenerfassung und zum Datentransfer beim Monitoring ist eine zusätzliche Einwilligungserklärung notwendig. Nach § 4 Absatz 2 Satz 2 des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) bedarf die Einwilligung der Schriftform, soweit nicht „wegen besonderer Umstände eine andere Form angemessen“ ist. Wenn Einwilligungserklärungen etwa unter dem Druck einer besonderen Behandlungssituation abverlangt werden und der Patient nicht frei über seine Datenschutzbelange entscheiden kann, wären sie als nichtig und damit ungültig anzusehen.

Vor Beginn jeglicher studienrelevanter Untersuchungen muss der Prüfungsteilnehmer seine freiwillige Bereitschaft für die Teilnahme an der Studie erklären. Davor muss er über alle Gesichtspunkte der klinischen Prüfung informiert werden, die für seine Teilnahmeentscheidung maßgeblich sein könnten. Die Einwilligung nach Aufklärung wird mittels einer schriftlichen, eigenhändig datierten und unterzeichneten Einwilligungserklärung dokumentiert. Wenn der Studienteilnehmer oder sein gesetzlicher Vertreter unfähig sind zu lesen, so muss ein unabhängiger Zeuge während der Aufklärung und Einwilligung dabei sein. Dem Studienteilnehmer und/oder dem gesetzlichen Vertreter muss die Aufklärung vorgelesen und erklärt werden. Der unabhängige Zeuge muss mit seiner Unterschrift bezeugen, dass der Studienteilnehmer die Aufklärung erhalten, verstanden und seine Einwilligung freiwillig abgegeben hat.

In Ausnahmefällen können klinische Prüfungen ohne Einwilligung der Studienteilnehmer durchgeführt werden. Die Studie kann an Patienten durchgeführt werden, die nicht selbst einwilligen können. Ihre Durchführung ist – mit wenigen Ausnahmen – nur gerechtfertigt, wenn das Medikament für die eingeschlossenen Patienten indiziert ist. Bei der Durchführung müssen die Patienten besonders engmaschig überwacht und aus der Studie ausgeschlossen werden, wenn die Belastung für sie ungerechtfertigt hoch wird. Die Ethikkommission muss speziell auf diese Problematik hingewiesen werden und ihre Genehmigung erteilen. Wenn in Not-

fallsituationen keine Einwilligung des Patienten erfolgen kann, sollte die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters eingeholt werden. Ist der gesetzliche Vertreter nicht erreichbar, so kann der Patient dennoch in die Studie eingeschlossen werden. Für diesen Fall muss der Prüfplan geeignete Maßnahmen zum Schutz des Patienten in dieser Situation beinhalten, was von der Ethikkommission bewilligt sein muss. In jedem Fall muss der Prüfarzt so rasch wie möglich dafür sorgen, dass der Patient oder sein gesetzlicher Vertreter der Weiterführung der Studie schriftlich zustimmt. Die unterschriebene Einwilligungserklärung sollte zweifach kopiert werden.

- ▶ Eine Kopie erhält der Patient.
- ▶ Die andere Kopie wird in der aktuellen Krankenakte aufbewahrt.
- ▶ Das Original wird in der Regel im Studienordner aufbewahrt.

Erst nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch soll der Proband seine Zustimmung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung durch das Unterschreiben einer schriftlichen Einwilligungserklärung geben. Sie soll u. a. folgende Punkte enthalten:

- ▶ Bestätigung, dass der Proband eine Kopie der Patienten-/Probandeninformation und Einwilligungserklärung erhalten und den Inhalt verstanden hat.
- ▶ Bestätigung, dass der Proband Ziel, Ablauf und Durchführung der klinischen Prüfung verstanden hat und alle seine Fragen beantwortet wurden.
- ▶ Bestätigung, dass die Teilnahme an der klinischen Prüfung freiwillig ist und dass der Proband jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Inkaufnahme von Nachteilen die Einwilligung in schriftlicher oder mündlicher Weise zurückziehen kann.
- ▶ ggf. Bestätigung, dass der Proband 30 bis 60 Tage vor Beginn der geplanten Prüfung an keiner anderen klinischen Prüfung teilgenommen, kein Blut gespendet (Phase 1 Studien) sowie vollständige und wahrheitsgemäße Angaben zur Einnahme von Medikamenten und Genussmitteln/Drogen gemacht hat.
- ▶ Hinweis auf den Versicherungsschutz.
- ▶ Erklärung zum Datenschutz.
- ▶ Ort, Datum und Unterschrift durch den Probanden/Patient bzw. seinen gesetzlichen Vertreter.
- ▶ Ort, Datum und Unterschrift des Prüfarztes.

Wichtig. Der Patient muss seinen Namen und sein Geburtsdatum sowie Datum und Ort eigenhändig ausfüllen und unterschreiben!

15 Versicherung der Probanden

Vor der Durchführung einer klinischen Prüfung muss für die Probanden/ Patienten eine gesetzliche Versicherung bestehen. Die Haftung für nicht zugelassene Präparate der Phasen I bis III Studien regelt sich nach Verschuldensgrundsätzen und dem Produkthaftungsgesetz (§ 823 BGB). Für zugelassene Prüfpräparate der Phase IV gelten neben Verschuldensgrundsätzen und dem Produkthaftungsgesetz (§ 823 BGB) noch die verschuldensunabhängige Haftung (§ 84 ff. AMG). Außerdem besteht eine Versicherungspflicht (§ 94 AMG). Der Versicherungsschutz besteht während der Dauer der klinischen Prüfung. Die Versicherung für die klinische Prüfung soll:

- ▶ Bei einer Versicherungsgesellschaft in einem EU-Mitgliedstaat oder Mitgliedstaat des EWR abgeschlossen sein.
- ▶ Versicherungsumfang soll im angemessenen Verhältnis zu den Risiken stehen.

Verursacht ein zugelassenes Medikament, welches bei einer kontrollierten Studie als Vergleichspräparat eingesetzt wurde, einen Schaden, so haftet der pharmazeutische Unternehmer, der das Vergleichspräparat unter seinem Namen in Verkehr gebracht hat (§ 84 AMG), für den Schaden. In der Regel tritt doch die Versicherung des pharmazeutischen Unternehmens gemäß § 94 AMG ein, wenn das Vergleichspräparat im Rahmen der klinischen Prüfung unverändert eingesetzt wurde. Bei einer Veränderung des Vergleichspräparates (u. a. Entfernung der Packungsbeilage, Änderung der Darreichungsform, Kopieren des Präparates) haftet der die klinische Prüfung veranlassende Unternehmen für Schäden gemäß § 823 BGB und das Produkthaftungsgesetz.

Folgende Pflichten ergeben sich für Patienten aus dem Versicherungsschutz:

- ▶ Patienten dürfen sich während einer klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Prüfung (ausgenommen Notfälle) nur im Einvernehmen mit dem Prüfarzt unterziehen.
- ▶ Patienten müssen eventuell auftretende Gesundheitsschädigungen, die als Folge der klinischen Prüfung eintreten, dem Versicherer unverzüglich anzeigen.
- ▶ Tritt in Folge einer klinischen Prüfung der Tod ein, so ist dies spätestens innerhalb von 48 Stunden telegraphisch dem Versicherer anzuzeigen.

16 Datenschutz in der klinischen Prüfung

„Über alles, was ich während oder außerhalb der Behandlung im Leben der Menschen sehe oder höre und das man nicht nach draußen tragen darf, werde ich schweigen und es geheim halten“.

Eid des Hippokrates (377–460 v. Ch.)

Die Entwicklung des Datenschutzes kann folgendermaßen aufgezählt werden:

- ▶ **1890** lösten Warren und Brandeis durch ihren Aufsatz über „Right of Privacy“ eine moderne Datenschutzdebatte in den USA aus.
- ▶ **1907** wurde das Recht am eigenen Bildnis in das Kunst- und Urheberrecht hineingeschrieben.
- ▶ **1970** verabschiedete der hessische Landtag das erste Datenschutzgesetz. Dieses Gesetz war das erste in der Welt verabschiedete Gesetz zum Datenschutz.
- ▶ **1977** wurde das „Gesetz zum Schutz vor Missbrauch personenbezogener Daten“ auf Bundesebene verabschiedet. Dieses Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) trat ein Jahr später in Kraft.
- ▶ **1983** wurde das Recht auf informationelle Selbstbestimmung als Reaktion auf die Volkszählungsentscheidung des Bundesverfassungsgerichtes verabschiedet.
- ▶ **1991** trat die Neufassung des Bundesdatenschutzgesetzes in Kraft.
- ▶ **1995** wurde die EG-Richtlinie 95/46 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr verabschiedet.

Der Schutz der personenbezogenen Daten ist im Grundgesetz verankert. Artikel 1 behandelt diesen Punkt. Dort heißt es: „Die Würde des Menschen ist unantastbar. Sie zu achten und zu schützen ist Verpflichtung aller staatlichen Gewalt.“

Aus dem allgemeinen Persönlichkeitsrecht hat das Bundesverfassungsgericht in seinem Volkszählungsurteil das so genannte informationelle Selbstbestimmungsrecht abgeleitet. (15. Dezember 1983). „Unter Bedingungen der modernen Datenverarbeitung wird der Schutz des Einzelnen gegen unbegrenzte Erhebung, Speicherung, Verwendung und Weitergabe seiner persönlichen Daten von dem allgemeinen Persönlichkeitsrecht des Art. 2 Absatz 1 in Verbindung mit Art. 1 Absatz 1 Grundgesetz umfasst. Das Grundrecht gewährleistet insoweit die Befugnis des Einzelnen, grundsätzlich selbst über die Preisgabe und Verwendung seiner persönlichen Daten zu bestimmen.“

Im Rahmen der klinischen Studien sind das Arzneimittelgesetz (AMG) und das Bundesdatenschutzgesetz von Bedeutung. Das Bundesdatenschutzgesetz erstreckt sich auf die Erhebung, Verarbeitung und Nutzung von personenbezogenen Daten. Das Selbstbestimmungsrecht soll gewährleisten, dass der einzelne grundsätzlich über die Preisgabe und Verwendung seiner persönlichen Daten selbst bestimmen kann. Unter strengen Voraussetzungen können Eingriffe in dieses mit Verfassungsrang geschütztes Rechtsgut vorgenommen werden. Zulässig sind sie nur auf gesetzlicher Grundlage und unter besonderer Beachtung der Gebote der Normenklarheit und der Verhältnismäßigkeit. So sind die Verarbeitung personenbezogener Daten und deren Nutzung nur zulässig, wenn das Gesetz diesen Vorgang erlaubt oder der Betroffene eingewilligt hat. Für den Fall von unzulässigen Handhabungen beim Datenumgang gibt es Schadensersatzregelungen.

16.1 DATENSCHUTZGESETZE

Die Neufassung des Bundesdatenschutzgesetzes ist zum 1. Juni 1991 in Kraft getreten. Weiterhin gibt es seit 24. Oktober 1995 zur Harmonisierung des Datenschutzrechts in der Europäischen Union die EG-Richtlinie 95/46 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr.

Neben dem Bundesgesetz „Bundesdatenschutzgesetz“ gibt es noch zahlreiche Gesetze der Bundesländer zur Regelung der Datenschutzbelange. Diese Landesdatenschutzgesetze gelten insbesondere für die Landes- und Kommunalbehörden. Neben den Landesdatenschutzgesetzen gibt es bereichsspezifische Forschungsregelungen in verschiedenen Krankenhausgesetzen. Die Regelungen zum Datenschutz können in vier Gruppen unterteilt werden:

1. das Bundesdatenschutzgesetz
2. das Landesdatenschutzgesetz
3. die Richtlinien der EU zum Datenschutz
4. kirchliche Regelungen zum Datenschutz

Für den Bereich der klinischen Prüfung gibt es folgende Regelungen:

- ▶ Das Bundesdatenschutzgesetz findet Anwendung für niedergelassene Ärzte, private, freigemeinnützige und bundeseigene Krankenhäuser sowie für Pharmaunternehmen und Auftragsinstitute.
- ▶ Das Landesdatenschutzgesetz findet Anwendung für Krankenhäuser in öffentlicher Trägerschaft.

16.2 DATENSCHUTZGESETZE IN DER FORSCHUNG

§ 40 des Bundesdatenschutzgesetzes regelt u. a. die Handhabung der personenbezogenen Daten durch Forschungseinrichtungen. Nach § 40 BDSG sind solche Handlungen erlaubt:

1. die zu Zwecken der wissenschaftlichen Forschung erhobenen oder gespeicherten personenbezogenen Daten dürfen nur zu Zwecken der wissenschaftlichen Forschung verarbeitet oder genutzt werden.
2. die Übermittlung personenbezogener Daten ist an andere als öffentliche Stellen zu Zwecken der wissenschaftlichen Forschung nur zulässig, wenn diese sich verpflichten, die übermittelten Daten nicht für andere Zwecke zu verarbeiten oder zu nutzen und die Vorschrift des Absatzes 3 einzuhalten.
3. die personenbezogenen Daten sind zu anonymisieren, sobald dies nach dem Forschungszweck möglich ist. Bis dahin sind die Merkmale gesondert zu speichern, mit denen Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse einer bestimmten oder bestimmbaren Person zugeordnet werden können. Sie dürfen mit den Einzelangaben nur zusammengeführt werden, soweit der Forschungszweck dies erfordert.
4. die wissenschaftliche Forschung betreibenden Stellen dürfen personenbezogene Daten nur veröffentlichen, wenn
 - der Betroffene eingewilligt hat oder
 - dies für die Darstellung von Forschungsergebnissen über Ereignisse der Zeitgeschichte unerlässlich ist.

16.3 DATENSCHUTZ UND PATIENTENDATEN

Die ärztlich erhobenen Patientendaten sind sehr persönlich und datenschutzrechtlich sensibel. In aller Regel dürfen diese Daten mit Namensnennung nicht Unbefugten zugänglich gemacht werden. Noch kritischer ist die Weitergabe personenbezogener Daten. Im Rahmen der klinischen Prüfung werden Patientendaten anonymisiert in die Prüfbögen eingetragen. Bei der Anonymisierung wird der Patientename durch eine Code-Bezeichnung ersetzt. Somit wird durch die Weitergabe der Daten zur Auswertung kein Aufschluss über die konkrete Person erkennbar sein, was für die Auswertung der Daten ohne belang ist.

Die Leitlinie zu GCP betont in ihren Grundsätzen die Rechte der Versuchspersonen. Darin werden die vertrauliche Behandlung von Aufzeichnungen und der Schutz der Privatsphäre von den Prüfungsteilnehmern besonders hervorgehoben.

16.4 DATENSCHUTZREGELUNG IM ARZNEIMITTELGESETZ

Nach dem Arzneimittelgesetz darf die klinische Prüfung eines Arzneimittels beim Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange die Person, bei der sie durchgeführt werden soll, mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten, ihrer Weitergabe zur Überprüfung an den Auftraggeber, an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde und, soweit es sich um personenbezogene Daten handelt, mit deren Einsichtnahme durch Beauftragte des Auftraggebers und der Behörden einverstanden ist. Durch die von den Patienten abgegebene Einwilligungserklärung wird der Datenumgang nur streng nach dem Wortlaut vorgegebenen Rahmen legitimiert.

16.5 AUFZEICHNUNG VON PATIENTENDATEN BEIM PRÜFARZT

Die Aufzeichnung von nicht anonymisierten Patientendaten ist beim Prüfarzt zulässig. Datenschutzrechtlich ergibt sich dies bereits aus der Zweckbestimmung des bestehenden Behandlungsvertrags zwischen dem Arzt und dem Patienten. Der Behandlungsvertrag liegt auch im Rahmen einer klinischen Prüfung durch die Vereinbarungen zur Prüfungsteilnahme vor. Nach § 40 Absatz 1 Nr.2 AMG sind die Patientenaufklärung und die Patienteneinverständniserklärung in schriftlicher Form vom Prüfarzt an die Patienten auszuhändigen. Die Aufklärung der Patienten zum Datenschutz soll kurz, einfach und laienverständlich formuliert sein. Aus der Aufklärung muss eindeutig hervorgehen, dass der Patient erst durch eine Zustimmung zum Datenschutz an der Studie teilnehmen kann. Die Einverständniserklärung der Patienten muss wegen der Einwilligungserklärung zum Datenschutz folgende Passage enthalten:

Bei klinischen Prüfungen werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Erhebung, Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser Angaben über Ihre Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen. Vor Ihrer Teilnahme an der klinischen Prüfung werden folgende freiwillige Einwilligungen vorausgesetzt, d.h. ohne die nachfolgenden Einwilligungen können Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobenen Daten/Angaben über meine Gesundheit auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung weitergegeben werden an:

- a. den Auftraggeber* oder beauftragte Unternehmen der Studie zur wissenschaftlichen Auswertung, Bewertung von unerwünschten Ereignissen oder Beantragung der Zulassung.
- b. die zuständige Überwachungsbehörde, Bundesoberbehörde, Ethikkommission und ausländischen Behörden und europäische Datenbank zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie, zur Bewertung von Studienergebnissen und unerwünschten Ereignisse oder zur Beantragung der Zulassung.

2. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers*, der zuständigen inländischen und ausländischen Überwachungs- und Zulassungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Prüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

* Anschrift des Auftraggebers

3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung ohne Nennung meiner Gründe beenden kann. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung der Angaben über meine Gesundheit ist bis zum Zeitpunkt meines Widerrufs gültig. Im Falle meines Widerrufs erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten ohne Namensnennung weiterhin verwendet werden, soweit dies erforderlich ist, um

- a. Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen
- a. der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.

Name und Datum

Unterschrift

16.6 BERUFSORDNUNG DER ÄRZTE ZUM DATENSCHUTZ

Die Schweigepflicht der Ärzte wird durch den § 9 (Schweigepflicht) Berufsordnung der Deutschen Ärzte geregelt. Sie lauten:

1. Ärztinnen und Ärzte haben über das, was ihnen in ihrer Eigenschaft als Ärztin oder Arzt anvertraut oder bekannt geworden ist – auch über den Tod der Patientin oder des Patienten hinaus – zu schweigen. Dazu gehören auch schriftliche Mitteilungen der Patientin oder des Patienten, Aufzeichnungen über

Patientinnen und Patienten, Röntgenaufnahmen und sonstige Untersuchungsbefunde.

2. Ärztinnen und Ärzte sind zur Offenbarung befugt, soweit sie von der Schweigepflicht entbunden worden sind oder soweit die Offenbarung zum Schutze eines höherwertigen Rechtsgutes erforderlich ist. Gesetzliche Aussage- und Anzeigepflichten bleiben unberührt. Soweit gesetzliche Vorschriften die Schweigepflicht der Ärztin oder des Arztes einschränken, soll die Ärztin oder der Arzt die Patientin oder den Patienten darüber unterrichten.
3. Ärztinnen und Ärzte haben ihre Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter und die Personen, die zur Vorbereitung auf den Beruf an der ärztlichen Tätigkeit teilnehmen, über die gesetzliche Pflicht zur Verschwiegenheit zu belehren und dies schriftlich festzuhalten.
4. Wenn mehrere Ärztinnen und Ärzte gleichzeitig oder nacheinander dieselbe Patientin oder denselben Patienten untersuchen oder behandeln, so sind sie untereinander von der Schweigepflicht insoweit befreit, als das Einverständnis der Patientin oder des Patienten vorliegt oder anzunehmen ist.

17 Beteiligte Personen an einer klinischen Prüfung

Die Durchführung einer klinischen Prüfung erfordert enge und kooperative Zusammenarbeit zwischen dem Sponsor der klinischen Prüfung, Leiter der klinischen Prüfung und Prüfärzten.

17.1 SPONSOR

Nach § 4 Absatz 24 AMG wird der Sponsor als eine natürliche oder juristische Person definiert, die für die Durchführung der klinischen Prüfung folgende Verantwortung übernimmt:

- ▶ die Finanzierung der klinischen Prüfung.
- ▶ die Organisation der klinischen Prüfung.
- ▶ die Veranlassung der klinischen Prüfung.
- ▶ die Auswertung der klinischen Prüfung.

In der Regel ist der Sponsor ein Unternehmen der pharmazeutischen Industrie. Außerdem ist er verantwortlich für:

- ▶ Erarbeitung detaillierten SOP's¹⁵, die zur Umsetzung der Guten Klinischen Praxis dienen.
- ▶ Organisation unabhängiger Qualitätsüberprüfungen, die entweder von einer internen unabhängigen der Geschäftsführung unterstellten Abteilung oder durch einen externen Auftragsnehmer durchgeführt werden.
- ▶ Bereitstellung qualifizierten Personals für u. a. Monitoring und biometrische Auswertungen der klinischen Prüfung.
- ▶ Ernennung eines Mediziners oder in begründeten Fälle einen Naturwissenschaftler zum Leiter der klinischen Prüfung.
- ▶ Auswahl der Prüfärzte /-zentren.
- ▶ Erstellung von Prüfplan, CRF, Prüfunterlagen.
- ▶ Beantragung einer EudraCT-Nummer.
- ▶ Einreichung der Studienunterlagen bei Ethikkommission.
- ▶ Beantragung einer Genehmigung zur Durchführung klinischer Prüfung bei Zulassungsbehörde
 - BfArM/PEI in Deutschland.
 - EMEA in EU.
 - FDA in USA.

15 SOP (Standard Operating Procedure) beschreiben detailliert alle Aktivitäten, die im Zusammenhang mit klinischer Prüfung durchgeführt werden müssen.

- ▶ Sicherstellung der Anmeldung der durchzuführenden klinischen Prüfung durch Prüfarzte bei Überwachungsbehörde
 - Gesundheitsämter in Deutschland.
 - FDA in USA.
- ▶ Materialbereitstellung.
- ▶ Prüfmedikationsstellung.
- ▶ Erfassung eines Abschlussberichts nach Ende der klinischen Prüfung.

Ein Sponsor kann in Übereinstimmung mit GCP (Abschnitt 5.2) relevante Verantwortlichkeiten und Aufgaben delegieren wie z. B. die Vorbereitung/ Zusammenstellung von Einreichungen bei den Ethikkommissionen und zuständigen Behörden (einschließlich der Genehmigungen zur Herstellung und Einfuhr von Arzneimitteln), das Monitoring klinischer Prüfungen und das Pharmakovigilanz-Reporting. Die Verteilung von Verantwortlichkeiten und Aufgaben sollte bereits vor Beginn der klinischen Prüfung klar geregelt werden. Natürlich verbleibt die rechtliche Verantwortung beim Sponsor. Bei Studiengruppen sollen in schriftlicher Form für jede Studie eine (Sponsor-) Organisation gebildet werden (gemäß Art. 2 2001/20/EC) und die Verantwortlichkeiten, Aufgaben und Funktionen zwischen verschiedenen Personen und der „Organisation“ verteilt werden. Somit können die Studiengruppen durch eine kollektive Vereinbarung die Rolle eines Sponsors übernehmen.

17.2 LEITER DER KLINISCHEN PRÜFUNG

Wird eine klinische Prüfung in mehreren Prüfstellen durchgeführt, so wird der Sponsor einen Mediziner als Leiter der klinischen Prüfung (LKP) benennen (§ 4 Absatz 25 AMG). Vor Beginn und während der klinischen Prüfung muss der Leiter der klinischen Prüfung mit Unterstützung der Ethikkommission abwägen, ob die Bedeutung des angestrebten Ziels in angemessenem Verhältnis zu den Gefahren steht, die aus dem Einsatz des erprobten Arzneimittels ausgehen. Der LKP soll folgende Qualifikationen nachweisen:

- ▶ studienbezogene Qualifikation
- ▶ Erfahrung mit der Durchführung klinischer Studien (Anzahl und Thematik bisher durchgeführter klinischer Prüfungen)
- ▶ CV (beruflicher Werdegang)
- ▶ Publikationsangaben
- ▶ relevante Fortbildungskurse
- ▶ Angaben zu möglichen wirtschaftlichen oder anderen Interessen der Prüfer (z. B. auch im Zusammenhang mit den Prüfpräparaten).

Sollte sich im Verlauf der klinischen Prüfung durch die Nutzen-Risiko-Abwägung der klinischen Prüfung zeigen, dass die Weiterführung der klinischen Prüfung nicht mehr vertretbar ist, so muss die klinische Prüfung abgebrochen und gegebenenfalls unter Modifikationen weitergeführt werden. Jede Modifikation in der klinischen Prüfung bedarf der Zustimmung der federführenden Ethikkommission.

17.3 PRINCIPAL INVESTIGATOR

Nach § 4 Absatz 25 AMG ist der Prüfer in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt oder in begründeten Ausnahmefällen eine andere Person, deren Beruf auf Grund seiner wissenschaftlichen Anforderungen und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert. Der Hauptprüfer in den einzelnen klinischen Zentren wird als Principal Investigator (PI) bezeichnet. Er trägt die volle Verantwortung für die Durchführung klinischer Prüfung im einzelnen Zentrum.

17.4 CO-INVESTIGATOR

Der Co-Investigator ist ein Prüfartz oder in begründeten Ausnahmefällen eine andere Person, deren Beruf auf Grund seiner wissenschaftlichen Anforderungen und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert. In einem klinischen Zentrum kann er neben dem PI als weiterer Prüfer fungieren.

17.5 STUDIENKOORDINATOR

Der Studienkoordinator kann in einem klinischen Zentrum vielfältige Aufgaben übernehmen. Im Auftrag des PI soll er sich u. a. um den Informationsfluss zu den anderen Prüfärzten sorgen. Die Aufgaben des Studienkoordinators sind u. a.:

- ▶ Bereitstellung der Studienmaterialien
- ▶ Hilfestellung bei der Randomisierung
- ▶ Kontaktstelle für Patientenrückfragen
- ▶ Kontaktstelle für den Sponsor
- ▶ Eventuell die Korrespondenz mit Ethikkommission und Überwachungsbehörden
- ▶ Kontaktstelle für Monitore
- ▶ Betreuung der Monitore im klinischen Zentrum

17.6 STUDIENASSISTENT/STUDY NURSE

Studienassistenten/„Study Nurses“ sind für die protokollgerechte Durchführung einer klinischen Prüfung unabdingbar. Ihre Aufgaben sind u. a.:

- ▶ Betreuung der Patienten
 - Kontrolle der Patiententagebücher
 - Austeilen und Sammeln von Lebensqualitätsbogen
 - Andere studienspezifische Maßnahmen
- ▶ Zeitgerechte Dokumentation der Studie
- ▶ Unterstützung der Prüfarzte
- ▶ Unterstützung der Monitore.

17.7 BERUFSORDNUNG DER ÄRZTE ZUR FORSCHUNG

Die Forschung der Ärzte wird durch § 15 (Forschung) der Berufsordnung der Deutschen Ärzte geregelt. Der § 15 besteht aus 4 Absätzen. Sie lauten:

1. Ärztin und Ärzte müssen sich vor der Durchführung biomedizinischer Forschung am Menschen – ausgenommen bei ausschließlich epidemiologischen Forschungsvorhaben – durch eine bei der Ärztekammer oder bei einer Medizinischen Fakultät gebildeten Ethikkommission über die mit ihrem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten lassen. Dasselbe gilt vor der Durchführung gesetzlich zugelassener Forschung mit vitalen menschlichen Gameten und lebendem embryonalen Gewebe.
2. Zum Zwecke der wissenschaftlichen Forschung und Lehre dürfen der Schweigepflicht unterliegende Tatsachen und Befunde grundsätzlich nur soweit offenbart werden, als dabei die Anonymität der Patientin oder des Patienten gesichert ist oder diese dieser ausdrücklich zustimmt.
3. In Publikationen von Forschungsergebnissen sind die Beziehungen der Ärztin oder des Arztes zum Auftraggeber und dessen Interessen offen zulegen.
4. Ärztinnen und Ärzte beachten bei der Forschung am Menschen die in der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes niedergelegten ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen.

18 Finanzierung der klinischen Prüfung

Nach § 4 Absatz 24 AMG übernimmt der Sponsor die Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen. Die Finanzierung von Anwendung bezogenen klinischen Forschungsprojekten erfolgt zu ca. 30 % über einen vom Staat garantierten Etat. Dieser Anteil wird nahezu vollständig für die Grundausstattung verbraucht. Für die Projektfinanzierung hat sich zunehmend eine Partnerschaft zwischen Industrie und Ärztenverbänden entwickelt. Für nicht-kommerzielle Studien dürfen die freie Stellung von Arzneimitteln oder Abgabe zu einem reduzierten Preis, sowie finanzielle oder wissenschaftliche Unterstützung durch die Industrie gewährt werden, ohne Eintritt der Industrie in die Rolle des Sponsors. Von der Industrie unterstützte Studien können weiterhin als „nicht-kommerziell“ betrachtet werden.

18.1 HONORIERUNG DER PRÜFÄRZTE

Das Honorar wird schriftlich zwischen dem Prüfarzt und dem Sponsor vereinbart. Es muss den geforderten Leistungen angemessen sein. Auf jeden Fall muss das Honorar die Leistungen, die der Prüfarzt im Rahmen einer klinischen Studie erbringt, voll abdecken. Die Leistungen, die ein klinisches Zentrum im Rahmen einer klinischen Prüfung leistet, sind u. a.:

1. Dokumentation der erhobenen Daten in Prüfbogen
2. Dokumentation der verbrauchten Medikation
3. Zeit für Initiierung der Studie
4. Zeit für „Monitorieren“ der Studie
5. Zeit für Auditieren der Studie
6. Fertigstellung der Befundkopien
7. Sammeln der Proben zur Erfassung zusätzlicher biologischer Parameter (u. a. Pharmakokinetik)
8. Beantwortung der Datenbankanfragen zu den bereits erhobenen Daten
9. Zeit für Prescreening-Visit
10. Zeit für Close-Out-Visit
11. Zeit für Inspektionen

In der Praxis hat sich eine dem Fortgang der Studie angepasste ratenweise Honorarzählung (viertel- oder halbjährlich) sehr bewährt. Die letzten 20–30 % des Honorars sollten erst dann ausgezahlt werden, wenn alle Prüfbögen komplett ausgefüllt und monitoriert sind. Außerdem sollten alle Rückfragen zufrieden stellend geklärt worden sein. Zahlungen für die im Rahmen klinischer Studien erbrachten

Leistungen sind umsatzsteuerpflichtig. Nach einem Urteil des Europäischen Gerichtshofes sind die Leistungen eines Arztes nur dann umsatzsteuerfrei, wenn sie der medizinischen Betreuung von Personen durch das Diagnostizieren und Behandeln von Krankheiten oder anderen Gesundheitsstörungen dienen. So fällt die ärztliche Untersuchung über die pharmakologische Wirkung eines Arzneimittels bei Menschen abweichend von § 88, Absatz 3 Umsatzsteuergesetz, grundsätzlich nicht unter die Steuerbefreiung nach § 4, Nr. 14 Umsatzsteuergesetz.

Im Prüfarztvertrag soll vor Studienbeginn schriftlich festgelegt werden:

1. die Pflichten des Sponsors
2. die Leistungen des Sponsors
3. die Pflichten des Prüfarztes
4. die Leistungen des Prüfarztes
5. Bedingungen zur Publikation der erhobenen Daten
6. die Anzahl der Patienten/Probanden
7. das Zeitfenster der Honorierung
8. Honorar pro Patienten
9. Verfügungskonto
10. Umsatzsteueridentifikationsnummer

Der Prüfarztvertrag soll auf jeden Fall durch die Einrichtung, wo diese Maßnahmen stattfinden, genehmigt werden.

18.2 OFFENLEGUNG FINANZIELLER INTERESSEN

Die überarbeitete FDA-Bestimmung mit der Bezeichnung „Offenlegung finanzieller Interessen durch Prüfarzte“ wurde im Dezember 1998 veröffentlicht. Die neue Bestimmung verpflichtet den pharmazeutischen Hersteller bei einem Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels oder medizinischen Gerätes, bestimmte Angaben bezüglich einer finanziellen Vergütung oder finanzieller Interessen bei Prüfarzten zu erheben und einzureichen. Ziel dieser Bestimmung ist eine mögliche Voreingenommenheit des Prüfarztes aufgrund finanzieller Interessen zu erkennen. Verstöße gegen diese Anforderung können zur Ablehnung des Zulassungsantrags führen.

Nach dieser Bestimmung muss der Antragsteller bescheinigen, dass bei den Prüfarzten keine finanziellen Interessen oder Vereinbarungen vorliegen, bzw. dass der Antragsteller diese finanziellen Interessen oder Vereinbarungen wie erfordert offenlegt, wenn davon betroffene klinische Prüfungen der FDA zur Unterstützung

des Antrags auf Marktzulassung vorgelegt werden. Betroffene Arten von finanziellen Interessen sind:

- ▶ Zahlungen für die klinische Prüfung an den Prüfarzt, die von den Ergebnissen der Prüfung abhängen.
- ▶ Beträchtliche Zahlungen einschließlich Honorare, Beratungskosten und Gelder zur Finanzierung laufender Forschung, die kumulativ den Gegenwert von 25 000 USD übersteigen.
- ▶ Jede Art von Geschäftsanteilen, Aktienoptionen oder anderen Interessen am Auftraggeber einer betroffenen Prüfung, deren Wert nicht einfach anhand öffentlicher Preise bestimmt werden kann.
- ▶ Eigentumsrechte am geprüften Produkt wie Marken, Patente, Veröffentlichungsrechte oder Lizenzvereinbarungen.
- ▶ Bedeutende Gesellschaftsanteile am Auftraggeber über 50 000 USD.

Ergeben sich relevante Veränderungen während des Ablaufs der klinischen Prüfung oder innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Prüfung, so müssen die Prüfarzte diese Angaben auf den neuesten Stand bringen. Diese Erklärung bezieht sich auf den Prüfarzt sowie dessen Ehegatten und abhängige Kinder.

Diese rechtskräftige Vorschrift trägt der Sorge der Behörde Rechnung, dass sich finanziellen Vereinbarungen zwischen klinischen Prüfarzten und Auftraggeber auf die Zuverlässigkeit der Daten, die bei der FDA eingereicht werden, auswirken könnten. Die Forderung der Offenlegung entsteht im Falle von „beträchtlichen Zahlungen“ an Prüfarzte. Die FDA definiert „beträchtliche Zahlungen“ als Zahlungen des Auftraggebers einer betroffenen klinischen Prüfung an den Prüfarzt oder die Einrichtung zur Unterstützung der Tätigkeiten des Prüfarztes, die über die Kosten für die Durchführung der klinischen Prüfung hinaus einen Geldwert von über 25 000 USD haben.

18.3 HONORIERUNG DER PATIENTEN

In der Regel erhalten Patienten im Rahmen klinischer Prüfungen kein Honorar. Ist die Zahlung eines Honorars oder Aufwandsentschädigung vorgesehen, so müssen der Betrag und die Zahlungsbedingungen des Honorars für die Studienteilnehmer von der Ethikkommission begutachtet werden, um zu verhindern, dass die Studienteilnahme finanziell begründet ist. Sollte die Teilnahme an der klinischen Prüfung mit finanziellen Begünstigungen für Probanden verbunden sein, so sind diese Informationen in der Patientenaufklärung deutlich zu machen. Zahlungen an Probanden sind aus ethischer Sicht für folgende Leistungen erlaubt:

- ▶ Wenn zusätzliche Fahrtkosten anstehen.
- ▶ Wenn die Durchführung der Studie mit Mehraufwand für die Studienteilnehmer verbunden ist. Z. B. der Patient muss wegen der Abnahme zusätzlicher Blutproben mehr Zeit aufbringen.
- ▶ Wenn gesunde Probanden an der Phase I Studien teilnehmen.

18.4 KOORDINIERUNGSGESTELLEN FÜR KLINISCHE STUDIEN

Koordinierungsstellen für klinische Prüfungen wurden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung initiiert und gefördert. Sie sollen als Kompetenzstrukturen die Qualität der multizentrischen klinischen Prüfungen in Deutschland verbessern. Wesentliche übergreifende Aufgaben der Koordinierungsstellen sind u. a.:

- ▶ Qualifizierung der Studienpersonal
- ▶ Etablierung gemeinsamer Qualitätsstandards
- ▶ Einführung von Studiensoftwares.

Wesentliches Ziel der Koordinierungsstellen ist die klinische Forschung in Deutschland nachhaltig und international konkurrenzfähig zu machen.

18.5 ZEITBEDARF DER ARZNEIMITTELENTWICKLUNG

Die Entwicklungszeiten von der Synthese eines Arzneistoffs bis zur Zulassung eines Medikamentes betragen durchschnittlich zehn bis zwölf Jahre. Diese Zeit sollte durch den Einsatz neuer Methoden und Vereinfachung der Prozesse beschleunigt werden. Diese Vereinfachung darf jedoch nicht zu Qualitätseinbußen führen.

19 Unterlagen für klinische Prüfung

Die wichtigsten Unterlagen der klinischen Prüfung sind:

1. Trial Master File und
2. Prüfarztordner (Trial File).

19.1 TRIAL MASTER FILE

Trial-Master-File (TMF) beschreibt Studienordner, die vom Sponsor hergestellt und gepflegt werden. In diesen Ordnern werden alle Studiendokumente, die über jeden Prüfarzt und jedes klinisches Zentrum erstellt werden, als Kopien aufbewahrt. Außerdem sind alle rechtlichen und organisatorischen Dokumente, Monitoringsberichte, Auditberichte, die Auswertung der klinischen Studie und der Abschlussbericht zu der entsprechenden klinischen Prüfung in diesen Ordnern zu finden.

Folgende Unterlagen sollen nach dem Ende der Studie vom Sponsor aufbewahrt werden:

- ▶ Abschlussbericht
- ▶ Monitoringsbericht
- ▶ Auditsbericht
- ▶ Inspektionsbericht
- ▶ Analysezertifikate der Studienmedikation
- ▶ Dokumentation der Aufklärung und Einwilligung
- ▶ Patienteninformation (alle Versionen)
- ▶ Dokumentierte CRF's
- ▶ Unterlagen zu Hauptprüfer/Prüfer und LKP mit deren Qualifikation
- ▶ Investigator Broschüre
- ▶ Alle im Rahmen der klinischen Prüfung durchgeführten Korrespondenzen
- ▶ Prüfarztverträge
- ▶ Prüfplan mit allen Anhängen und Änderungen
- ▶ Sicherheitsberichte (SUSARS, SAE, AE)
- ▶ Sonstige Studiendokumente
- ▶ Studientermine
 - Beginn
 - Ende
 - Verlauf
- ▶ Verlaufsänderung
- ▶ Versicherungspolice und Obliegenheiten
- ▶ Zertifikate der Zentrallabore und lokalen Labore

19.2 PRÜFARZTORDNER

Der Prüfarztordner (Investigator File) wird beim Initiierungsbesuch¹⁶ dem Prüfarzt übergeben. Der Prüfarztordner wird vom Sponsor erstellt. Er enthält u. a. folgende Studienunterlagen.

19.2.1 *Inhaltsverzeichnis*

Ein Inhaltsverzeichnis gibt den Inhalt des Prüfarztordners wieder.

- ▶ Prüfplan
- ▶ Investigator Broschüre
- ▶ Blanko Patientenaufklärung und Einverständniserklärung
- ▶ Patienten Screening-Log
- ▶ Patientenidentifikationsliste
- ▶ Unterschriebene Patienteneinverständniserklärung
- ▶ Verträge
- ▶ Ethikkommission
- ▶ Genehmigung der Bundesoberbehörde
- ▶ Anzeige beim Regierungspräsidium
- ▶ Versicherungspolice
- ▶ Verwendungsnachweis der Studienmedikation
- ▶ Korrespondenz Allgemein
- ▶ Laborreferenzwerte, Laborzertifikate
- ▶ Lebensläufe der an der klinischen Prüfung beteiligten Personen
- ▶ Verantwortlichkeitsliste
- ▶ Dokumentationsbogen (Case Report Form, CRF)
- ▶ Deklaration von Helsinki
- ▶ ICH-GCP Guidelines

19.2.2 *Prüfplan*

An erster Stelle im Prüfarztordner soll der vollständige Prüfplan vorhanden sein.

19.2.3 *Investigator Broschüre*

In der Investigator Broschüre findet man die Zusammenfassung der Ergebnisse der pharmakologischen-toxikologischen Untersuchungen und der bisher vorliegenden klinischen Daten. Jeder einzelne Prüfarzt und LKP müssen mit den Ergebnissen aus

¹⁶ Initiierungsbesuch ist der Start einer klinischen Prüfung in einem klinischen Zentrum. Bei diesem Besuch müssen alle benötigten Unterlagen vorliegen. Außerdem wird der genaue Ablauf der Studie mit dem Prüfarzt durchgesprochen.

der Investigator Broschüre vertraut sein. Diese Erkenntnisse sollen die individuelle Abschätzung der Prüfarzte schärfen, um die eventuellen Risiken im Rahmen der klinischen Studie rechtzeitig zu erkennen.

19.2.4 *Blanko Patientenaufklärung und Einverständniserklärung*

Ein Original und die Kopien der blanko Patientenaufklärung und Einverständniserklärung werden in diesem Abschnitt aufbewahrt. Soll ein neuer Patient aufgeklärt werden, so wird ein Blanko-Aufklärungsbogen von diesem Abschnitt entnommen.

19.2.5 *Patienten Screening-Log*

Patienten, deren Eignung für die Teilnahme an der Studie überprüft wird, müssen auf einer separaten Form registriert werden.

19.2.6 *Patientenidentifikationsliste*

Der Name von allen an der Studie teilnehmenden Patienten wird in die Patientenidentifikationsliste eingetragen. Diese Informationen bleiben im Prüfzentrum und dürfen auf gar keinen Fall zu externen Zwecken kopiert werden.

19.2.7 *Unterschiedene Patienteneinverständniserklärung*

Erklärt sich ein Patient bereit durch seine Unterschrift an der klinischen Prüfung teilzunehmen, so kann diese unterschriebene Erklärung in diesem Abschnitt aufbewahrt werden. In manchen Fällen werden Einverständniserklärungen in der jeweiligen CRF aufbewahrt. Ist dies der Fall, so muss diesbezüglich ein Vermerk gemacht werden. Der Patient bekommt ein weiteres unterschriebenes Original der Einverständniserklärung.

19.2.8 *Verträge*

In diesem Abschnitt werden die Verträge zwischen dem Prüfarzt und dem Sponsor aufbewahrt. Sollte der Prüfarztvertrag nicht in diesem Abschnitt aufbewahrt sein, so muss der Aufbewahrungsort durch ein „File note“ genau beschrieben werden.

19.2.9 *Bewertung der Ethikkommission*

In diesem Abschnitt sollen die Bewertung der Ethikkommission und die Korrespondenz mit der Ethikkommission abgelegt werden.

19.2.10 Genehmigung der Bundesoberbehörde

In diesem Abschnitt werden die Genehmigung der Bundesoberbehörde und sonstige Korrespondenz mit dieser Behörde abgelegt.

19.2.11 Anzeige beim Regierungspräsidium

Die Anzeige und Korrespondenz zwischen dem Prüfarzt und Leiter der klinischen Prüfung mit Landesaufsichtsbehörde müssen in diesem Abschnitt aufbewahrt werden.

19.2.12 Versicherungspolice

Die Versicherungsbedingungen und -police müssen in diesem Abschnitt aufbewahrt werden. Auf Verlangen der Probanden muss eine Kopie ausgehändigt werden.

19.2.13 Verwendungsnachweis der Studienmedikation

Im Rahmen der klinischen Prüfung werden sowohl bereits zugelassene Medikamente als auch noch nicht zugelassene Medikamente eingesetzt. In den beiden Fällen müssen Ausgabedatum, Menge, Verwendungszweck (für welchen Probanden, Patienten) und Verfallsdatum des verwendeten Medikaments dokumentiert werden. In der Praxis wird ein weiterer Prüfordner für Medikation (Apothekenordner) angelegt. Dieser Prüfordner wird vom autorisierten Apotheker gepflegt. Nach Beendigung der klinischen Prüfung hat der Prüfarzt für die Aufbewahrung dieses zusätzlichen Ordners neben den anderen Studiendokumenten zu sorgen.

- ▶ Drug Dispensing Log
- ▶ Temperatur Log

19.2.14 Korrespondenz Allgemein

Die während der Studiendurchführung durchgeführte Korrespondenz wird in diesem Abschnitt aufbewahrt. Ausgenommen ist die Korrespondenz mit Ethikkommission.

19.2.15 Laborreferenzwerte

Als minimalen Nachweis für eine adäquate Qualitätssicherung bei Laboruntersuchungen muss vor Studienbeginn eine Liste der im Prüfzentrum gültigen Normalwertbereiche vorliegen. Bei Veränderungen der Normalwertbereiche muss der Prüfarzt für eine Aktualisierung sorgen. Er muss solche Änderungen unverzüglich mitteilen.

19.2.16 Laborzertifikate

Neben den Labornormwerten müssen noch Laborzertifikate bereitgestellt werden. Aus den Zertifikaten muss hervorgehen, dass das Labor an regelmäßige Ringversuche¹⁷ teilnimmt. Von Vorteil sind auch die Dokumente über die Zertifizierung des Labors.

19.2.17 Lebensläufe der an der klinischen Prüfung beteiligten Personen

Aus den Lebensläufen muss hervorgehen, dass die an der klinischen Prüfung teilnehmenden Prüfarzte und das beteiligte Personal ausreichende Erfahrung in der Durchführung klinischer Prüfungen besitzen. Außerdem muss jeder Lebenslauf Angaben zu Berufsstand und Berufsausbildung enthalten.

19.2.18 Verantwortlichkeitsliste

Aus diesen Unterlagen muss man entnehmen können, wer mit welcher Funktion an der Durchführung der klinischen Prüfung im Prüfzentrum beteiligt ist.

19.2.19 Dokumentationsbogen (Case Report Form, CRF)

Zur Dokumentation der erhobenen Daten stehen den Prüfzentren die sogenannten Prüfbögen oder kurz CRFs (Case Report Form) zur Verfügung. CRF soll den Prüfplan wiedergeben. Der Sponsor bzw. Organisatoren der klinischen Prüfung bestimmen die Form, Umfang und Sprache von CRF's. Bei internationalen Studien ist die Sprache von CRF's Englisch. In CRF werden alle Beobachtungen und Befunde zu den Studienteilnehmern korrekt und vollständig dokumentiert. Aus diesem Grund muss der Umfang von CRFs die vollständige Erfassung aller zu erhebenden Befunden und sonstigen Beobachtungen erlauben. Es gibt keine universelle CRF, sondern sie werden der jeweiligen klinischen Prüfung angepasst. Die CRF kann in elektronischer Form oder in Papierform zur Verfügung stehen. Die Qualität der CRF und die Vollständigkeit der abgefragten Informationen entscheiden im Wesentlichen über die Qualität der Studiauswertung. Bei der Übermittlung der ausgefüllten CRF durch den Prüfarzt an den Sponsor der klinischen Prüfung sind die erhobenen Daten ausreichend zu anonymisieren. Die Datenübermittlung ist daher zulässig, ohne dass es datenschutzrechtlich einer speziellen Einwilligung bedarf. Die Übermittlung der Daten an den Sponsor kann erfolgen durch:

17 Ringversuche sind externe Qualitätssicherungsmaßnahmen. Im Rahmen der Ringversuche erhalten alle beteiligten Laboratorien identische Proben. Durch den Vergleich der Messergebnisse wird versucht, die eventuellen Messfehler zu beseitigen.

- ▶ Datenbankfaxe. Bei dieser Methode werden die ausgefüllten CRF-Seiten an einer speziell eingerichteten Datenbank gefaxt. Zu diesem Zweck werden die Seiten durch Barcodes gekennzeichnet.
- ▶ Datenübermittlung durch Computersysteme. Bei dieser Methode werden die erhobenen Daten sogleich bei der Prüfstelle in ein Datenverarbeitungssystem eingegeben. Die Prüfergebnisse werden dann dem Auftraggeber oder Dienstleistern elektronisch übermittelt.
- ▶ Online Erhebung der Daten in Datenbank. Im Internetzeitalter ist es eine Selbstverständlichkeit, dass die Daten direkt in eine Datenbank eingegeben werden können.
- ▶ Einsammeln der CRF-Seiten durch Monitor.
- ▶ Einsenden der CRF-Seiten an Sponsor.

In den CRF's sollen mindestens folgende Informationen abgefragt werden:

- ▶ Studiennummer, Zentrumsnummer, CRF-Nummer und Initialen der Probanden/Patienten.
- ▶ Name und Adresse des Prüfarztes.
- ▶ Screeningsdaten. In diesem Abschnitt müssen Eingabefelder zu demographischen Daten, vorhergehenden Therapien, bis vor kurzem und aktuell eingenommenen Medikamenten, Art der durchgeführten medizinischen Maßnahmen für Screening, Anamnese und Laborparameter vorhanden sein.
- ▶ Behandlungsdaten. Findet die Behandlung der Probanden/Patienten in verschiedenen Zeitabschnitten statt, so gibt es einen speziellen Abschnitt für jeden einzelnen Zeitraum, wie z. B. die Zyklen der Chemotherapie. In diesen Behandlungsabschnitten werden alle studienrelevanter Untersuchungs-ergebnisse und Informationen eingetragen.
- ▶ Unerwünschte Ereignisse (AE, UE). In diesem Abschnitt müssen alle während der Studie aufgetretenen Ereignisse eingetragen werden. Die Ereignisse müssen nicht unbedingt in einem Zusammenhang mit den durchgeführten Maßnahmen stehen.
- ▶ Begleitmedikation. In diesem Abschnitt werden alle während der klinischen Prüfung eingenommenen Medikamente eingetragen. Medikamente, die aufgrund eines Ereignisses oder Verschlechterung eines bekannten Zustandes eingenommen werden, müssen auf der zugehörigen AE-Seite (unerwünschtes Ereignis) dokumentiert werden.
- ▶ Labor. Alle gemessenen Laborparameter müssen in diesem Abschnitt dokumentiert werden.
- ▶ Sonstige Formulare. Aus welchem Grund auch immer können zusätzliche Laboruntersuchungen und sonstige Untersuchungen stattfinden. Damit die so

entstandenen Daten nicht verloren gehen, müssen sie auf zusätzliche Dokumentationsbögen dokumentiert werden.

- ▶ Abschluss. Die klinische Prüfung kann entweder planmäßig oder durch andere Umstände vorzeitig beendet werden. Aus diesem Grund muss eine entsprechende Form vorhanden sein, wo der Grund des Abschlusses angegeben werden kann.
- ▶ Follow-up Phase. Nach Beendigung des aktiven Studienabschnittes gibt es Beobachtungsphasen, die als Follow-up bezeichnet werden. Bei der Planung der klinischen Prüfung werden die Follow-up-Termine festgelegt, die als zeitabhängige Endpunkte bzw. kritische Ereignisse definiert sind. Aus diesem Grund werden exakte Definitionen für die verschiedenen Follow-up-Phasen und den Endpunkt von Follow-up-Phasen bei der Planung vorausgesetzt.
- ▶ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE, SUE). Im Falle eines SAE's ist auf der AE-Seite eine Tickbox auszufüllen und zusätzlich ein SAE-Bogen aus dem „Prüfarztordner“ auszufüllen. Manchmal sind SAE-Formulare im CRF abgeheftet, die zur Meldung einer SAE an Sponsor benutzt werden.
- ▶ Unterschriftenseite (der Investigator oder Sub-Investigator bestätigt durch seine Unterschrift die Richtigkeit der Angaben im CRF).

19.2.19.1 Korrekturen

In einem CRF muss ausreichend Platz zur Korrektur von Fehleinträge vorhanden sein. Fehleinträge dürfen nicht bis zur Unkenntlichkeit durchgestrichen werden. Man muss immer noch erkennen können, was verbessert worden ist. Neben der neuen Eintragung müssen Datum der Korrektur und Initialen des Prüfers vorhanden sein.

19.2.20 Deklaration von Helsinki

Die Deklaration von Helsinki ist eines der wichtigsten Dokumente zur Regelung von Versuchen im Rahmen der klinischen Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten an Menschen. Sie wurde in den frühen sechziger Jahren durch den Weltärztebund zum Schutz des Menschen bei klinischen Prüfungen herausgegeben. Eine Kopie von der aktuellen Fassung der Deklaration von Helsinki muss im Prüfarztordner vorhanden sein.

19.2.21 ICH-GCP Guidelines

In dem Prüfarztordner soll die aktuelle Version dieses Dokumentes abgelegt worden sein. Außerdem soll der Prüfarzt durch seine Unterschrift die Befolgung der GCP-Guidelines in einem separaten Dokument bekunden.

20 Monitoring

In der englischen Sprache bedeutet Monitoring „Überwachen, Kontrollieren“. Durch das Monitoring sollen prüfplangemäße Durchführung der klinischen Prüfung und die Gewinnung auswertbare Daten gewährleistet werden. Monitoring wird durch klinische Monitore durchgeführt. Wenn eine klinische Prüfung von der Pharmaindustrie durchgeführt wird, muss der pharmazeutische Unternehmer Monitore benennen, welche die Zusammenarbeit des Sponsors (der pharmazeutische Unternehmer) mit dem Leiter der klinischen Prüfung und den weiteren Prüfarzten koordinieren. Somit ist der Monitor das Bindeglied zwischen dem Prüfarzt und dem Sponsor. Er soll den Prüfarzt bei der Studiendurchführung unterstützen und zu einem reibungslosen Studienablauf beitragen.

Die Monitore arbeiten nach den firmenspezifischen Standard-Arbeitsanweisungen (SOP). Der Aufgabenumfang eines Monitors ist je nach Sponsor/CRO unterschiedlich angelegt. Er reicht vom reinen Monitoring nach vorgegebenem Prüfplan/CRF bis hin zum Mitwirken bei der Erstellung vom Prüfplan/CRF, dem Projektmanagement einer klinischer Prüfung sowie der Erstellung des Abschlußberichts.

Die Verantwortlichkeiten des Monitors sind:

- ▶ Site Selection.
- ▶ Feststellung der Ressourcen des Prüfzentrums (Pre-Study-Visit). Durch diese Prüfung soll sichergestellt werden, dass das Zentrum ausreichend Platz, Einrichtungen, Ausrüstung, Archivierungsmöglichkeiten und Personal besitzt, eine ausreichende Anzahl von Patienten/Probanden für die Dauer der Studie aufzunehmen und zu betreuen.
- ▶ Initiierung des klinischen Zentrums.
- ▶ Sicherstellung der Einhaltung des Prüfplans durch Prüfarzt. Durch diese Gegenkontrolle muss gewährleistet sein, dass alle Daten korrekt und vollständig erhoben werden.
- ▶ Sicherstellung der Personalkenntnisse. Durch die Einweisung in das Studienprotokoll wird die Studienpersonal über die Einzelheiten der Studie informiert.
- ▶ Sicherstellung der Einhaltung des Prüfplans während der Durchführung der klinischen Prüfung.
- ▶ Sicherstellung des Informationsflusses. Dadurch soll eine sofortige Kommunikation zwischen dem Prüfarzt und Sponsor zu jeder Zeit möglich sein.
- ▶ Vergleichen der Eintragungen in den Prüfbogen mit den Originaldaten (Source Data Verification). Über mögliche Fehler und Auslassungen wird der Prüfarzt informiert.

- ▶ Überprüfung der protokollgerechten Aufbewahrung, Aus- und Rückgabe sowie Dokumentation über die Versorgung des Prüfzentrums mit dem Prüfpräparat.
- ▶ Unterstützung des Prüfarztes bei jedem notwendigen Verfahren wie Anmeldung/Antragstellung.
- ▶ Unterstützung des Prüfarztes bei der Übermittlung der Studiendaten und Ergebnisse an den Sponsor.
- ▶ Übersendung eines schriftlichen Berichts an den Sponsor nach jedem Besuch des Prüfzentrums.
- ▶ Close Out Visit.

Für ein gutes Monitoring ist die Sicherstellung der Datenqualität sehr wichtig. So sollte ein Monitor kritisch und sorgfältig arbeiten. Die Monitore sollen gemäß der ICH-GCP-Empfehlungen über alle Gespräche, Besuche und Aktionen, die für die Durchführung der Studie gemacht werden, schriftliche Notizen verfassen.

Nach GCP werden die Häufigkeiten der Monitorbesuche nach der Studienphase folgendermaßen aufgeteilt:

- ▶ bei Phase I Studien wöchentlich bis täglich.
- ▶ bei Phase II Studien mindestens alle 4 bis 6 Wochen.
- ▶ bei Phase III Studien mindestens alle 2 Monate.
- ▶ bei Phase IV Studien mindestens alle 2 bis 3 Monate.

Andere Punkte, die diese Häufigkeit beeinflussen, sind:

- ▶ Anzahl der aufgenommenen Probanden in einem klinischen Zentrum.
- ▶ Anzahl der Patienten in der aktiven Phase der klinischen Prüfung.
- ▶ Bedeutung der klinischen Prüfung für den Sponsor.
- ▶ Datenqualität beim ersten Besuch.
- ▶ Erfahrung mit Prüfarzt.
- ▶ Komplexität der klinischen Prüfung.
- ▶ Rekrutierungsgeschwindigkeit.
- ▶ Vollständigkeit der Dokumentation.
- ▶ Zeitdauer der klinischen Prüfung.

20.1 MONITORING IM STUDIENVERLAUF

Durch regelmäßige Besuche sollen die Monitore den Stand der klinischen Prüfung überprüfen und eventuell vorhandene Probleme bzw. Missverständnisse beheben. Alle Studien erfordern nicht den gleichen Zeitaufwand. Jedoch müssen die Moni-

torbesuche mindestens einmal vor, einmal während und einmal nach Beendigung der Studie erfolgen. Die Monitorbesuche sollen sich nach der Anzahl der durch Prüfzentrum in die Studie eingebrachten Patienten und nach der Dokumentationsaufwand der Studie richten. Die Monitorbesuche sollen alle 6–8 Wochen stattfinden. Im Prüfplan muss die Frequenz der Monitoring festgelegt sein.

Der Monitor muss sicherstellen, dass das klinische Zentrum die klinische Prüfung protokollgerecht unter Beachtung ICH-GCP-Empfehlungen, AMG und SOP's des Sponsors durchführt.

Bei Monitorbesuchen sollen folgende Punkte überprüft werden:

- ▶ Besprechung der eventuell vorhandenen Probleme. Sollte in einem Prüfzentrum die Rekrutierung der Patienten stocken, so sollen durch Gespräche Lösungen besprochen werden.
- ▶ Überprüfung des Prüfarztordners
 - auf vollständige Patientenidentifikationsliste,
 - auf ordnungsgemäße Patienteneinverständniserklärung (u. a. Name des Patienten, Name des Prüfarztes, Datum der Einwilligung, Unterschrift des Patienten und des Prüfarztes¹⁸),
 - auf Vollständigkeit der bereits durchgeführten Korrespondenz u. a. zwischen dem Prüfarzt und Ethikkommission,
 - auf aktuelle Laborzertifikate,
 - auf Vorhandensein von blanken Vorlagen zur Patientenaufklärung und Patienteneinverständniserklärung und
 - auf Vorhandensein von blanken Vorlagen zur Meldung einer SAE.
- ▶ Überprüfung des Studienmaterials
 - auf Vorhandensein von leeren CRF's,
 - auf Vorhandensein von anderen Studienmaterialien u. a. eventuell benötigte Versandmaterial und Laborabnahmesets und
 - auf Vorhandensein von Prüfmedikation.
- ▶ Überprüfung der Studienmedikation
 - auf Lagerung,
 - auf Haltbarkeitsdatum,
 - auf Chargennummer,
 - auf Medikationsbestand,
 - auf Zubereitung,
 - auf sachgemäße Verabreichung,

18 Der aufklärende Prüfarzt soll zur Aufklärung im Rahmen dieser klinischen Prüfung autorisiert sein.

- auf vollständige Dokumentation und
- auf Rückgabe der verbrauchten Medikation.
- ▶ Überprüfung der bereits gemeldeten SAE's
 - auf vollständige Ausfüllung,
 - auf notwendige SAE-Follow-up und
 - auf ordnungsgemäße Aufbewahrung der Meldungen.
- ▶ Überprüfung der ausgefüllten CRF's
 - auf Vollständigkeit,
 - auf Lesbarkeit,
 - auf ordnungsgemäße Korrektur und Abzeichnung,
 - auf die Plausibilität der erhobenen Daten und
 - auf die korrekte und vollständige Eintragung der Quelldaten (source data) in CRF (source data verification/validation)
- ▶ Überprüfung der Patientenakten auf Vermerk, dass der Patient im Rahmen einer klinischen Prüfung behandelt wird.
- ▶ Überprüfung der studienspezifischen Anforderungen der Untersuchungen und Time-lines.

20.2 QUALIFIKATION DES MONITORS

Die Monitore bzw. Clinical Research Associate (CRA) sind entweder als Mitarbeiter des Sponsors oder Clinical Research Organisationen (CRO) tätig. Die Monitore bzw. CRA sind Naturwissenschaftler verschiedener Fachrichtungen einschließlich Ärzte, MTAs, Krankenschwestern und Medizindokumentare. Die Qualifikation des Monitors (CRA) kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

- ▶ Nach ICH-GCP 5.1.1 hat das CRO, welche klinische Studie durchführt bzw. monitoriert, interne Standard-Arbeitsanweisungen (SOPs) zu etablieren.
- ▶ Nach ICH-GCP 5.18.5 soll der Monitor nach den firmenspezifischen SOPs arbeiten.
- ▶ Für ein gutes Monitoring soll der Monitor qualifiziert sein. In der ICH-GCP Empfehlung heißt es: „Monitors should be appropriately trained, and should have scientific and/or clinical knowledge needed to monitor the trial adequately. A monitor's qualifications should be documented. Monitors should be thoroughly familiar with the investigational products, the protocol, written informed consent form and any other written information to be provided to subjects, the sponsor's SOPs, GCP, and the applicable regulatory requirements.“

20.3 AUFGABENGEBIET DER MONITORE

Die Aufgaben der Monitore können in drei Zeitabständen unterteilt werden:

1. Vor Beginn der klinischen Prüfung
2. Im Verlauf der klinischen Prüfung
3. Am Ende der klinischen Prüfung

Die Aufgaben der Monitore vor Beginn der klinischen Prüfung sind:

- ▶ Studienvorbereitung
 - Mitwirkung an der Erstellung des Prüfplans,
 - Mitwirkung an der Erstellung der Patienteninformation und –Einverständniserklärung und
 - Mitwirkung an der Erstellung der CRF.
- ▶ Vorbereitung des klinischen Teils
 - Erstellung des Prüferarztordners und
 - Erstellung des Monitorordners.
- ▶ Rechtliche Belange
 - Versicherungspolice,
 - Beantragung der EudraCT-Nummer,
 - Beantragung des Leitvotums,
 - Beantragung der Genehmigung durch Bundesoberbehörde und
 - Anzeige bei der Überwachungsbehörde (Aufgabe des Prüfarztes).
- ▶ Rekrutierung der Prüfzentren.
- ▶ Erstellung der Monitorleitlinien.

Die Aufgaben der Monitore im Verlauf der klinischen Prüfung sind:

- ▶ Studieninitiierung,
- ▶ Datenverifizierung am Studienzentrum,
- ▶ Überprüfung der ausgefüllten CRF's,
- ▶ Query-Bearbeitung,
- ▶ Überprüfung der gemeldeten AE's,
- ▶ Kontrolle des Prüfarztordners (Investigator File),
- ▶ Erstellung von Monitorberichten und
- ▶ Honorierung der Prüfarzte.

Nach ICH-GCP-Empfehlungen sollen die Monitore eine Datenverifizierung vornehmen. Es soll verifiziert werden, dass

- ▶ Die Krankenakte (source documents) und andere Studienunterlagen richtig, vollständig und aktuell sind.

- ▶ Die im Prüfplan festgelegten Daten übereinstimmend mit Originalakten sind
- ▶ eine direkte Einsichtsnahme in Patientenunterlagen möglich sein soll.
- ▶ eine stichprobenartige Auswahl akzeptabel ist.

Die Aufgaben der Monitore am Ende der klinischen Prüfung sind:

- ▶ Überprüfung des Prüfarztordners auf Vollständigkeit,
- ▶ Vorbereitung der wichtigen Unterlagen auf Archivierung,
- ▶ Besprechung der Regeln zur Archivierung,
- ▶ Abschlusshonorierung der Prüfarzte,
- ▶ Sammeln der restlichen Prüfmedikation,
- ▶ Vernichtung der überflüssigen Studiendokumente,
- ▶ Abmeldung des klinischen Zentrums bei Ethikkommission und
- ▶ Abmeldung des klinischen Zentrums bei der Überwachungsbehörde (Aufgabe des Prüfarztes).

20.4 STANDARD ARBEITS ANWEISUNGEN (SOP)

Standard Arbeits Anweisungen (Standard Operating Procedure, SOP) sind schriftlich festgelegte, standardisierte Vorgehensweise für alle Aktivitäten, die in Zusammenhang mit klinischen Prüfungen stehen. Im Rahmen der klinischen Prüfungen werden SOP's u. a. zu folgenden Punkten erstellt:

- ▶ Datenmanagement und Abklärungsprozesse.
- ▶ Erstellen von CRF's,
- ▶ Erstellen von Investigator Broschüre (IB),
- ▶ Erstellen von Prüfplänen,
- ▶ Handhabung von Unerwünschten Ereignissen (UE, AE),
- ▶ Inhalte von Prüfarztordnern,
- ▶ Inhalte von Trial Master File's,
- ▶ Medikamentenverwaltung,
- ▶ Monitoring und Datenverifizierung,
- ▶ Patientenaufklärung,
- ▶ Pflichten des Monitors,
- ▶ Pflichten des Prüfers,
- ▶ Pflichten des Sponsors,
- ▶ Prüferrekrutierung,
- ▶ Prüfervereinbarung,
- ▶ Qualitätssicherung,
- ▶ Studienabschluss und Archivierung,
- ▶ Studienauswertung und

- ▶ Studienvorbereitung und Studiendurchführung.

20.5 MONITORBERICHT

Nach jedem Besuch im klinischen Zentrum soll der Monitor einen Bericht über seinen Besuch erfassen. In diesem Bericht wird der Monitor den gesamten Prozess beschreiben u. a.

- ▶ Stand der klinischen Prüfung im klinischen Zentrum,
- ▶ Stand der Dokumentation,
- ▶ Qualität und Vollständigkeit der erhobenen Daten,
- ▶ Eventuelle Abweichungen vom Prüfplan und
- ▶ Offene noch abklärungsbedürftige Punkte.

Ein Exemplar des Berichts wird im Trial-Master-File aufbewahrt. Außerdem wird ein modifizierter Bericht auch noch an Prüfarzt abgeschickt.

21 Prüfmedikation

Im Rahmen klinischen Prüfungen werden Arzneimittel von pharmazeutischen Unternehmen direkt an beteiligte Krankenhäuser und Ärzte abgegeben, die an klinische Prüfung teilnehmen. Diese kostenlose direkte Abgabe von Arzneimitteln ist nach § 47 Absatz 1 Nr. 2 AMG geregelt. Demnach müssen die abgegebenen Arzneimittel mit dem Hinweis „Zur klinischen Prüfung bestimmt“ versehen sein.

Nach § 10 Absatz 8 Satz 1 AMG müssen Durchdruckpackungen mit dem Namen der Herstellerfirma, der Bezeichnung des Arzneimittels (Wirkstoffs), der Chargenbezeichnung, Darreichungsform (oral, i.v., s.c., etc.) und dem Verfalldatum versehen sein. Im Falle der zugelassenen Arzneimittel muss die zugelassene Bezeichnung entfernt werden und durch eine abweichende Bezeichnung ersetzt werden. Diese Maßnahme soll den Missbrauch von „Phase IV Studien“ zu Werbezwecken verhindern. Verstöße werden mit Bußgeld geahndet. Außerdem ist Werbung für nicht zugelassene Arzneimittel unzulässig.

21.1 GOOD MANUFACTURING PRACTICE (GMP)

GMP ist eine von der WHO ursprünglich herausgegebene Grundregel für die Herstellung und die Sicherheit der Qualität von Arzneimitteln. Der pharmazeutische Unternehmer ist für Herstellung, Prüfung, Vertrieb und Bearbeitung von Arzneimittelrisiken verantwortlich. Die beteiligten Herstellungs-, Kontroll- und Vertriebsleiter müssen bekannt sein. Außerdem muss der Stufenplanbeauftragte der Überwachungsbehörde angezeigt sein. Diese Pflichten sind gültig, auch wenn das Unternehmen die Medikation nicht selber herstellt. Von jeder Charge des Prüfpräparates müssen ausreichend Muster zurückbehalten werden, um gegebenenfalls Nachuntersuchungen durch ein unabhängiges Referenzlabor zu ermöglichen.

Um diese Ziele zu erreichen, ist es notwendig, dass bestimmte Qualitätsgrundsätze bei der Herstellung von pharmazeutischen Produkten befolgt werden. Diese Qualitätsgrundsätze sind in den GMP-Richtlinien festgelegt. Die gesetzliche Grundlage für die GMP ist:

- ▶ GMP-Richtlinie der WHO,
- ▶ AMG,
- ▶ EU-Leitfaden und
- ▶ Heilmittelgesetz.

Die Schwerpunkte der GMP-Regeln sind:

- ▶ Auftragsherstellung,
- ▶ Ausrüstung,
- ▶ Beanstandungen und Produktrückruf,
- ▶ Dokumentation,
- ▶ Herstellungspersonal,
- ▶ Produktion,
- ▶ Qualitätskontrolle,
- ▶ Räumlichkeiten und
- ▶ Selbstinspektion.

Die zentralen Elemente der GMP können so zusammengefasst werden:

- ▶ Berücksichtigung der Qualität des Endprodukts von Anfang an,
- ▶ Dokumentation,
- ▶ Ermöglichung kontinuierlicher Verbesserung,
- ▶ Gewährleistung von Sicherheit, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der produzierten Endprodukte,
- ▶ Kontrollierbare Prozesse,
- ▶ Qualifizierung,
- ▶ Reproduzierbarkeit, Konformität, Robustheit,
- ▶ Zuweisung von Verantwortlichkeiten und Kompetenzen und
- ▶ Kontrolle der Systeme und Maßnahmen durch Inspektionen.

21.2 HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN

Nach § 13 Absatz 1 AMG bedürfen Hersteller, die Testsera, Testantigene oder Wirkstoffe, die menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder auf gentechnischem Wege hergestellt werden, sowie andere zur Arzneimittelherstellung bestimmte Stoffe menschlicher Herkunft gewerbs- oder berufsmäßig zum Zwecke der Abgabe an andere herstellen wollen, einer Erlaubnis der zuständigen Behörde. Das gleiche gilt für juristische Personen, nicht rechtsfähige Vereine und Gesellschaften des bürgerlichen Rechts, die Arzneimittel zum Zwecke der Abgabe an ihre Mitglieder herstellen. Nach § 13 Absatz 2 AMG bedürfen folgende Personen keinen Erlaubnis nach § 13 Absatz 1 AMG:

- ▶ der Inhaber einer Apotheke, die Arzneimitteln im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs herstellt,
- ▶ der Träger eines Krankenhauses, soweit er nach dem Gesetz über das Apothekenwesen Arzneimittel abgeben darf,
- ▶ der Tierarzt im Rahmen des Betriebes einer tierärztlichen Hausapotheke,

- ▶ der Großhändler für das Umfüllen, Abpacken oder Kennzeichnen von Arzneimitteln in unveränderter Form, soweit es sich nicht um zur Abgabe an den Verbraucher bestimmte Packungen handelt,
- ▶ der Einzelhändler, der die Sachkenntnis nach § 50 AMG besitzt, für das Umfüllen, Abpacken oder Kennzeichnen von Arzneimitteln zur Abgabe in unveränderter Form unmittelbar an den Verbraucher und
- ▶ der Hersteller von Wirkstoffen, die für die Herstellung von Arzneimitteln bestimmt sind, die nach einer im Homöopathischen Teil des Arzneibuches beschriebenen Verfahrenstechnik hergestellt werden.

Nach § 13 Absatz 4 AMG wird die Entscheidung über die Erteilung der Erlaubnis durch die zuständige Behörde des Landes, in dem die Betriebsstätte liegt oder liegen soll, getroffen. Bei Blutzubereitungen, Sera, Impfstoffen, Allergenen, Gentransfer Arzneimitteln, xenogenen Zelltherapeutika, gentechnisch hergestellten Arzneimitteln sowie Wirkstoffen und anderen zur Arzneimittelherstellung bestimmten Stoffen, die menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder die auf gentechnischem Wege hergestellt werden, ergeht die Entscheidung über die Erlaubnis im Benehmen mit der zuständigen Bundesoberbehörde.

21.3 DOKUMENTATION DER HERSTELLUNGSVERFAHREN

Bei der Herstellung von Arzneimitteln sind einige Punkte genau zu beachten und vollständig zu dokumentieren. Diese Angaben müssen im Zulassungsverfahren vorgelegt werden.

21.3.1 *Herstellungsformel*

- ▶ Vollständigkeit der Herstellungsformel.
- ▶ Berücksichtigung der Produktions-/Stabilitätszuschläge.
- ▶ Kennzeichnung der Ausgangsstoffe, die praktisch nicht mehr im Fertigarzneimittel enthalten sind.
- ▶ Angaben zu konkreten Mengen bzw. Toleranzgrenzen der fakultativ eingesetzten Säuren/Basen/Ausgangsstoffe.
- ▶ Dokumentation zur pH-Korrektur bzw. Osmolaritätseinstellung.

21.3.2 *Herstellungsverfahren*

- ▶ vollständig nachvollziehbare Beschreibung des Herstellungsverfahrens.
- ▶ eine schematische Darstellung des Herstellungsverfahrens einschließlich Inprozesskontrollen.

- ▶ besondere Maßnahmen (Lichtschutz, Begasung, Sterilfiltration usw.) während der Herstellung.
- ▶ die produktbezogenen Untersuchungen zur Validierung des Herstellungsverfahrens bei
 - Anwendung neuer Herstellungsverfahren,
 - nachteiliger Beeinflussung der Qualität des Fertigproduktes durch das Herstellungsverfahren,
 - nicht statistisch gesicherten Freigabeproofungen und
 - Anwendung von toxischen Gasen/Lösungsmitteln bei der Herstellung des Fertigproduktes.

21.3.3 Inprozesskontrollen

- ▶ Dokumentation der Herstellungsstufen, an denen Inprozesskontrollen durchgeführt werden.
- ▶ Spezifikationen und Prüfverfahren für Inprozesskontrollen.
- ▶ Angaben zur Häufigkeit der durchgeführten Prüfungen.

21.3.4 Kontrolle der Ausgangsstoffe

- ▶ Als Arznei wirksame Bestandteile, die in Pharmakopöen beschrieben sind.
- ▶ Beachtung der Priorität der gültigen Arzneibücher.
- ▶ Prüfung der Ausgangsstoffe auf ungewöhnliche Verunreinigungen (z. B. verschiedene Amine, Hydrazine, Ethylenoxid, Aluminium, Schwermetallkatalysatoren z. B. Palladium) und Prüfung ihrer Gehaltwerte mit den einschlägigen Verordnungen.
- ▶ Angaben zur Sterilisationsmethode beim Einsatz von sterilen Ausgangsstoffen.
- ▶ beim Einsatz von Ausgangsstoffen tierischer bzw. pflanzlicher Herkunft, Aussagen über die Einhaltung der Forderung bzgl. TSE , Zoonosen, Aflatoxine und Pflanzenschutzmittel-Höchstmengen.
- ▶ Dokumentation der Prüfverfahren zu Angaben von Lösungsmittelrückständen, die aus der Synthese/Gewinnung bzw. aus Reinigungsprozessen des eingesetzten Ausgangsstoffes stammen.
- ▶ die angewandten analytischen Prüfverfahren hinreichend validiert sind.

Folgende Angaben sollten über als Arznei wirksame Bestandteile, die nicht in Pharmakopöen beschrieben sind, vorhanden sein:

- ▶ Eigenschaften,
- ▶ Identitätsprüfung,
- ▶ Reinheitsprüfungen und

- ▶ Gehaltsbestimmung/Bestimmung der biologischen Aktivität.

Sonstige Ausgangsstoffe

- ▶ Farbstoffe. Farbstoffe müssen den Forderungen der AM-Farbstoffverordnung vom 25.08.82 entsprechen.
- ▶ Duft- und Aromastoffe. Qualitative Zusammensetzung, Identitätsprüfung und Reinheitsprüfung auf Schwermetalle.
- ▶ Süßstoffe.
- ▶ Konservierungsstoffe.

21.3.5 Verpackungsmaterial

Spezifikationen und Routineuntersuchungen

- ▶ Material des Behältnisses.
- ▶ Konstruktion des Behältnisses.
- ▶ Spezifikationen und Routineuntersuchungen.

21.3.6 Wissenschaftliche Daten

- ▶ Entwicklungs- und Validierungsstudien (Risiko von Migration, Leaching, Stabilitätsaspekte) zu Wechselwirkung zwischen Behältnis und Inhalt.
- ▶ ausreichende Charakterisierung der Materialien der Behältnisse und der Verschlüsse.
- ▶ Dokumentation der Ergebnisse zur Eignung der Materialien (u. a. Lichtschutz, Kindersicherung).
- ▶ Angaben zur Sterilisationsmethode beim Einsatz von sterilen Behältnissen und Materialien der Behältnisse.
- ▶ eine Unbedenklichkeitserklärung bzw. eine Bestätigung für Kunststoffbehältnisse, dass sie den Empfehlungen der Kunststoffkommission erfüllen.

21.3.7 Kontrolle der Zwischenprodukte

Die Zwischenprodukte sollen auf ihre Reinheit überprüft werden.

21.3.8 Kontrolle des Fertigproduktes

Die Fertigprodukte sollen auf ihre Reinheit und Haltbarkeit überprüft werden.

21.3.9 Haltbarkeit

Haltbarkeitsversuche sollen Informationen zur Haltbarkeitsdauer des Arzneimittels und Empfehlungen zu den Aufbewahrungsbedingungen liefern. Außerdem

sollen sie Informationen zur Qualität eines Arzneimittels in Abhängigkeit von der Zeit und unter dem Einfluss verschiedener Faktoren liefern.

Haltbarkeitsprüfungen der als Arznei wirksamen Bestandteile:

- ▶ Spezifikationen für die Dauer der Haltbarkeit.
- ▶ Angabe der festgelegten Zeitpunkte der Wiederholungsprüfungen.

Haltbarkeitsprüfungen des Fertigproduktes:

- ▶ Spezifikationen für die Dauer der Haltbarkeit.
- ▶ Prüfprogramm und Durchführung der Prüfungen.

Spezifikationen für die Dauer der Haltbarkeit

- ▶ Laufzeitspezifikation,
- ▶ Prüfverfahren,
- ▶ Prüfergebnisse und
- ▶ Bewertung.

Zu jeder Chargennummer gibt es ein Zertifikat der Analyse, das jeder Medikamentenlieferung beigelegt werden muss.

21.4 VERPACKUNGEN

Viele klinische Prüfungen sind keine offenen Studien, sondern sie sind verblindete, randomisierte Studien. Sie stellen hohe Anforderungen an Verpackungen, da eine zu einem Patienten zugeordnete Verpackung von Prüfpräparaten mit vorgegebener Zuordnung der Packung zu einer Patientenummer und einem Studienintervall zwingend erforderlich ist.

21.5 EINFUHR DER PRÜFMEDIKATION

Nach § 72 AMG bedarf eine Erlaubnis der zuständigen Behörde für alle Stoffe, die zur Arzneimittelherstellung bestimmt sind, oder Wirkstoffe, die auf gentechnischem Wege hergestellt werden, zum Zwecke der Abgabe an andere oder zur Weiterverarbeitung aus Ländern, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder andere Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sind. Nach § 72 Absatz 2 AMG bedarf auch eine Erlaubnis der zuständigen Behörde, wer gewerbs- oder berufsmäßig aus Ländern, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder andere Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sind, Arzneimittel menschlicher Herkunft

zur unmittelbaren Anwendung an Menschen in den Geltungsbereich dieses Gesetzes verbringen will. Die Erlaubnis ist zu versagen, wenn der Antragsteller nicht nachweist, dass qualifiziertes und erfahrenes Personal bei der Herstellung vorhanden ist, das die Qualität und Sicherheit der Arzneimittel nach dem Stand von Wissenschaft und Technik beurteilen kann.

Einfuhr von Prüfpräparaten zur Durchführung klinischen Prüfungen wird durch strenge Auflagen geregelt. Während die Einfuhr von aus EU-Mitgliedstaaten oder Staaten der erweiterten Wirtschaftsgemeinschaft stammender zur Arzneimittelherstellung bestimmter Stoffe kein Problem darstellt, gestaltet sich die Einfuhr aus Drittländern schwierig. Dazu werden folgende Unterlagen benötigt:

- ▶ Einfuhrerlaubnis,
- ▶ Qualitätsnachweis¹⁹ – Vorlage des GMP-Zertifikats und
- ▶ Nennung der sachkundigen Herstellungs-, Vertriebs- und Kontrolleiter.

Werden die durch das Drittland ausgestellten Zertifikate nicht anerkannt, so muss sich die deutsche Behörde vor Ort von GMP-konformer Herstellung überzeugen. Diese Vorgehensweise wird auch als Fremdinspektion bezeichnet. Die anfallenden Inspektionskosten trägt das einführende Unternehmen. Eine Fremdinspektion wird als überflüssig betrachtet, wenn die Inspektionsbehörde den Herstellungsbetrieb innerhalb der letzten 2 Jahre schon inspiziert hatte. Die letztendliche Entscheidung über die Durchführung einer Inspektion liegt bei der zuständigen Behörde.

21.6 ZERTIFIKATE FÜR IMPORTIERTE ARZNEIMITTEL

Nach § 4 GCP-V muss der Sponsor sicherstellen, dass die Herstellungsbetriebe und Prüflaboratorien für diese Tätigkeit geeignet sowie zu deren Ausübung berechtigt sind. Bei Verwendung zugelassener Arzneimittel gelten die Anforderungen als erfüllt, soweit der Sponsor bis auf die Kennzeichnung keine weiteren Herstellungsvorgänge unternimmt.

21.7 LAGERUNG DER PRÜFMEDIKATION

Die sachgerechte Lagerung der Prüfmedikation wird im Prüfzentrum kontrolliert. Dabei geht es vor allem um sachgemäße Lagerung und Transport von z. B. licht- oder temperaturempfindlichen Stoffen.

¹⁹ Die Qualität eines Arzneimittels wird durch seinen Wirkstoffgehalt, seine Identität und seine Reinheit bestimmt.

- ▶ Sicherstellung der Prüfmedikation durch abgesperrten Medikamentenschrank bzw. Kühltank.
- ▶ Kontrolle der Lagerungstemperatur durch Dokumentation der Temperatur in Temperatur-Log.

21.8 RÜCKNAHME DER PRÜFMEDIKATION

Durch die detaillierte Buchführung über die prüfplangemäße Verwendung der Prüfpräparate wird sichergestellt, wie viel von einem Medikament verwendet worden ist. Die restliche Studienmedikation wird von dem Sponsor abgeholt.

Jede Packung muss mit der Patientenkennzeichnung versehen werden und nach Gebrauch durch den Patienten wieder ans Prüfzentrum zurückgegeben werden. Auch bei i.v. oder s.c. verabreichten Medikamenten werden die leeren Flaschen (Vials) aufgehoben und dem Sponsor vorgelegt.

21.9 DRUG DISPENSING LOG

Pro Patient wird ein „Drug Dispensing Log“ angelegt. Darin wird die Ausgabe und Rückgabe der Studienmedikation protokolliert.

21.10 VERABREICHUNGSWEGE DER MEDIKAMENTE

Der gewünschte Effekt eines Medikamentes kann erst erzielt werden, wenn es seinen Zielort im Organismus erreicht hat. Um das Medikament an seinen Zielort zu bringen, gibt es verschiedene Möglichkeiten. Dies schließt verschiedene Verabreichungsarten mit ein. Medikationen können je nach Anwendungsgebiet und Form unterschiedlich verabreicht werden. Die drei Hauptverabreichungsformen, die uns zur Verfügung stehen, sind:

1. äußerliche Anwendung,
2. enterale Anwendung und
3. parenterale Anwendung.

21.10.1 Äußerliche Anwendung

Die äußerliche Anwendung wird genutzt, um ein Medikament am Ort der Verabreichung zu verteilen. Ein Beispiel hierfür sind Pilzmedikationen, so wie miconazole Cremes, die für Sportlerfüße genutzt werden. Diese Verabreichungsform wird auch genutzt, um von dem Ort aus, wo sie absorbiert werden, einen Systemeffekt auszulösen. Vaginale Cremes sind Beispiele von oberflächlichen Medikamenten,

die eher mit mukösen Membranen, als mit der Haut interagieren. Äußerliche Anwendung von Medikamenten werden ebenfalls zur Behandlung im Bereich Auge (ophthalmic), Ohr (otic), und die Nase (intranasal) eingesetzt. Zu guter Letzt sei noch erwähnt, dass manche äußerlich verwendete Medikamente in die Lunge eingeführt werden (Inhalation), um zwei Zwecken zu erfüllen:

- ▶ Lokaleffekte und
- ▶ Systemeffekte.

21.10.2 Enterale Anwendung

Die gebräuchlichste und verträglichste Medikamentenverabreichungsform ist via Gastro-Intestinal-Trakt. Der orale Weg (per os, po) ist eine gebräuchlichste Verabreichungsform der enteralen Anwendung. Die Medikation kann verabreicht werden:

- ▶ sublingual (SL). Durch speziell für SL-Verabreichungen konzipierter Tabletten.
- ▶ Buccal. Durch Berührung mit der Oropharynxmucosa, wie im Fall von Nystain oraler Suspension.

Bei der Verabreichung von Medikamenten durch den Gastro-Intestinal-Trakt werden Mechanismen genutzt, die zur Nahrungsabsorption bestimmt sind, um das Medikament in den Körper einzuführen. Dies ist möglich, weil absorbierungsfähige Medikamente einige chemische Eigenschaften mit der Nahrung gemeinsam haben. Jede orale Dosierung beinhaltet einheitliche pharmazeutische Charakteristiken, die die Freisetzung und die Absorption der Arznei bestimmen. Änderung der Dosierung interferiert mit der Effizienz, Potenz oder Toleranz des Medikaments.

21.10.3 Parenterale Anwendung

Die invasivste Verabreichungsform ist die parenterale Verabreichung eines Medikamentes. Mit parenteraler Verabreichung ist nicht Gastro-Intestinale Verabreichungsform gemeint, sondern zwei verschiedene Verabreichungswege werden bei dieser Anwendung genutzt. Die Verabreichung kann erfolgen:

- ▶ entweder über Infusion
 - Kurzzeitinfusion,
 - Langzeitinfusion,
- ▶ oder über Bolusinjektion.

Die beschriebenen Formen sind intravenös. Arterien werden oft genutzt, um intrahepatische Chemotherapien zu ermöglichen. Dieser Vorgang wird dann als intra-

arterielle Injektion bezeichnet. Medikamente können auf folgende Weise injiziert werden:

- ▶ In subkutanes Gewebe.
- ▶ In Muskelgewebe.
- ▶ In die Haut (intradermal).
- ▶ In den Spinalkanal. Teilweise werden Chemotherapien zur Behandlung von Krebs oder zur Behandlung von Infektionen intrathecal verabreicht, um Nebenwirkungen zu minimieren und die Effektivität des zentralen Nervensystems (ZNS) zu maximieren, oder um die geringe Passiermöglichkeit mancher Medikationen durch die Blut-Hirn-Schranke vom Blutstrom in die cerebrospinal Säule auszugleichen.
- ▶ In der Dura-Umgebung des Rückenmarks. Diese Technik heißt Subdural.
- ▶ In den Raum innerhalb des Gelenkes. Diesen Vorgang nennt man synoviale Injektion, z. B. Antientzündliche Steroide für Arthritis.
- ▶ Langzeitinfusion. Ein Beispiel ist die Verabreichung von Insulin mittels einer Pumpe.
- ▶ In das Peritoneum (intraperitoneal).
- ▶ In die Herzwand oder in eine der Herzkammern (intrakardial). Diese Vorgehensweise kann während einer „Herz-Lungen-Wiederbelebung“ genutzt werden.
- ▶ In die Trachea (intratracheal). Diese Vorgehensweise kann während einer „Herz-Lungen-Wiederbelebung“ genutzt werden. Die Medikation wird gesprüht.
- ▶ In die Ventrikel des Hirns (intraventricular). Dies kann durch Katheter geschehen.
- ▶ In die amniotische Flüssigkeit. Während der Schwangerschaft können Medikamente auch einem Foetus in Uterus verabreicht werden. Diese Methode wird als intrauterine Injektion bezeichnet.
- ▶ Ins Knochenmark (intraossär). Diese Injektionen erfolgen ins Knochenmark von langen Knochen, sowie in das Schienbein. Anwendungsgebiet sind venenarme Kinder, die relativ weiche Knochen haben.

21.11 BESCHRIFTUNG DER STUDIENMEDIKATION

Nach § 5 der GCP-V dient die Kennzeichnung der Prüfpräparate:

- ▶ zum Schutz der betroffenen Personen,
- ▶ zur Sicherstellung der Rückverfolgbarkeit,
- ▶ zur Identifizierung des Arzneimittels und
- ▶ zur Prüfung einer ordnungsgemäßen Verwendung des Arzneimittels.

Auf den äußeren Hüllen der Prüfpräparate muss in gut lesbarer Schrift und allgemein verständlich in deutscher Sprache und auf dauerhafte Weise folgende Angaben zu finden sein:

- ▶ Name und Anschrift des Sponsors und die seines Auftragnehmers (CRO), soweit er nicht selbst Sponsor ist,
- ▶ Telefonnummer des Sponsors und die seines Auftragnehmers (CRO),
- ▶ Bezeichnung und Stärke des Prüfpräparates,
- ▶ Chargenbezeichnung mit der Abkürzung „Ch.-B.“ oder Code-Nummer der Prüfung,
- ▶ Darreichungsform,
- ▶ Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Stückzahl,
- ▶ Art der Anwendung,
- ▶ Dosierungsanleitung mit Einzel- oder Tagesgaben oder diesbezüglicher Verweis auf ein Begleitdokument oder die Anweisung eines Prüfarztes,
- ▶ Dauer der Verwendbarkeit unter Angabe von Monat und Jahr,
- ▶ Prüfplancode, der die Identifizierung der klinischen Prüfung, der Prüfstelle, des Prüfers und des Sponsors ermöglicht,
- ▶ Von der europäischen Datenbank vergebene EudraCT-Nummer,
- ▶ Identifizierungscode der betroffenen Person,
- ▶ Hinweis, dass das Arzneimittel zur klinischen Prüfung bestimmt ist,
- ▶ Aufbewahrungs- oder Lagerungshinweise, sofern dies in der Genehmigung für die klinische Prüfung vorgesehen ist,
- ▶ Hinweis, dass das Prüfpräparat unzugänglich für Kinder aufbewahrt werden soll, sofern das Prüfpräparat dazu bestimmt ist, der betroffenen Person ausgehändigt zu werden und
- ▶ Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Prüfpräparaten, um Gefahren für die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt zu vermeiden, oder Angaben für die Rückgabe.

Wenn Behältnis und äußere Umhüllung fest verbunden sind, ist die Kennzeichnung auf der äußeren Umhüllung ausreichend. Wenn die Dauer der Verwendbarkeit nachträglich verlängert werden soll, ist ein zusätzliches Etikett auf dem Behältnis und, soweit verwendet, auf der äußeren Umhüllung anzubringen. Dieses Etikett soll das neue Verfalldatum oder das Datum der Nachtestung sowie die Chargenbezeichnung aufweisen. Mit dem Etikett kann das frühere Datum, nicht aber die bereits vorhandene Chargenbezeichnung überdeckt werden.

Bei zugelassenen Prüfpräparaten durch die Bundesoberbehörde oder EU, die ohne zusätzliche Herstellungsmaßnahmen zur Verwendung in der klinischen Prüfung

bestimmt sind, kann auf besondere Kennzeichnungen auf den Behältnissen und den äußeren Umhüllungen verzichtet werden, soweit es das Konzept der klinischen Prüfung erlaubt.

21.12 DRUG ACCOUNTABILITY

Der Verbrauch aller im Rahmen der klinischen Prüfung abgegeben Studienmedikamente muss in entsprechenden Dokumentationsbogen (Medikation-Log) eingetragen werden. Dabei wird genauestens dokumentiert, wie viel von einem Medikament abgegeben und wie viel zurückerhalten worden ist. Dies soll pro Patient bzw. Zyklus geschehen. Bei verloren gegangenen Medikamenten muss ein Vermerk gemacht werden über die Art und Menge und Grund der Verluste.

22 Unerwünschte Ereignisse, UE (Adverse Events, AE)

Nebenwirkungen sind Störungen, die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftreten. So sind alle im Rahmen der klinischen Prüfung beobachteten Störungen unerwünschte Ereignisse. Unerwünschte Ereignisse können beschrieben werden als:

- ▶ Befindlichkeitsstörungen, subjektive und objektive Krankheitssymptome (einschließlich pathologische Entwicklung der Laborparameter), interkurrente Krankheiten und Unfälle, die aber unabhängig von einem möglichen ursächlichen Zusammenhang mit der Gabe der Prüfsubstanz stehen,
- ▶ Ereignisse in medikationsfreien Vor- und Nachperioden und
- ▶ Ereignisse unter Placebo oder bei einer Vergleichsgruppe unter medikamentöser oder nichtmedikamentöser Therapie.

Jede klinische Prüfung und jede Anwendungsbeobachtung muss ausgewertet und berichtet werden. Dies gilt auch für eine klinische Prüfung, die vorzeitig beendet wurde. Die Bundesoberbehörde (BfArM/PEI) soll vom Sponsor einen Bericht über die während der klinischen Prüfung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse erhalten. Auch dieser Umstand sollte schon bei der Planung und Erstellung des Prüfplans bedacht werden. Der Bericht muss eine biometrische Auswertung und eine Bewertung der Ergebnisse aus medizinischer Sicht enthalten.

22.1 PHARMAKOVIGILANZ

Da die Kenntnisse über die Sicherheit von Arzneimitteln zum Zeitpunkt ihrer erstmaligen Zulassung nicht vollständig sind, sieht das AMG vor, dass nach der Zulassung eines Arzneimittels die Erfahrungen bei ihrer Anwendung fortlaufend und systematisch gesammelt und ausgewertet werden. Nach § 63b Absatz 1 AMG hat der Zulassungsinhaber ausführliche Unterlagen über alle Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, die in der Gemeinschaft oder einem Drittland auftreten, zu führen. Außerdem hat der Zulassungsinhaber nach § 63b Absatz 2 ferner jeden ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer schwerwiegenden Nebenwirkung, der im Geltungsbereich dieses Gesetzes aufgetreten ist, zu erfassen und der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden zu übermitteln.

Dies ist erforderlich, da die Zulassung der Arzneimittel aus den Daten resultiert, die im Rahmen der klinischen Erprobung eines Arzneimittels mit geringer Anzahl der Patienten durchgeführt werden. Diese Patienten sind zudem unter verschiedenen

Aspekten für die klinische Prüfung besonders ausgewählt worden. Sie repräsentieren in der Regel nicht den Durchschnittspatienten in Arztpraxen. Seltene unerwünschte Wirkungen, Wechselwirkungen und andere Gefahren, die im Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung stehen können, werden sehr oft im Rahmen der klinischen Prüfungen nicht erkannt. Neue Erkenntnisse über die Sicherheit von Arzneimitteln können sich auch noch lange Zeit nach ihrer Zulassung ergeben und hängen von neuen Entwicklungen in der medizinischen Wissenschaft ab.

22.2 ANZEIGE VON NEBENWIRKUNGEN WÄHREND EINER KLINISCHEN PRÜFUNG

Nebenwirkungen, die während einer klinischen Prüfung auftreten, sind bei der zuständigen Bundesoberbehörde (gemäß § 63b AMG) anzuzeigen. Die Anzeige des Verdachtsfalls muss mit der EudraCT-Nummer, Vorlagenummer und der Patientennummer gemäß dem Prüfplan gekennzeichnet werden. Falls das Prüfpräparat bereits in Deutschland in Umlauf ist oder dafür bereits ein Zulassungsantrag gestellt wurde, so sollte die Meldung unter der Angabe der Eingangsnummer oder Kennziffer, Zulassungs- oder Registriernummer oder Bearbeitungsnummer des Zulassungsantrages erfolgen.

Die Anzeigepflicht der klinischen Prüfungen vor dem Zulassungsantrag:

- ▶ ist begrenzt auf klinische Prüfungen, die in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt werden.
- ▶ ist im Falle von internationalen Multicenterstudien nur auf beteiligte deutsche Zentren begrenzt.
- ▶ besteht nicht im Falle von internationalen Multicenterstudien ohne Beteiligung deutscher Zentren.

22.3 SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE, SUE) sind Störungen, die

- ▶ tödlich oder lebensbedrohlich sind,
- ▶ eine stationäre Aufnahme oder eine Verlängerung der stationären Aufnahme erforderlich machen,
- ▶ zu bleibender Behinderung, Invalidität oder Geburtsfehlern führen oder
- ▶ medizinisch signifikant sind.

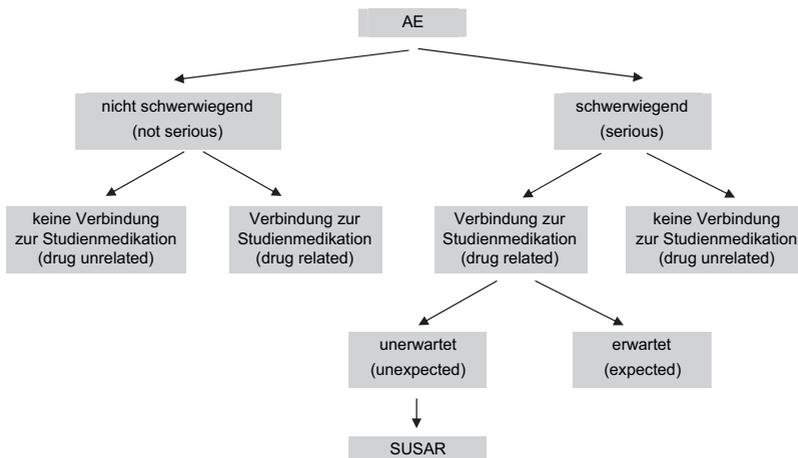
Die Definition von SAE kann in jeder klinischen Prüfung anders definiert sein. Führt ein unerwünschtes Ereignis zu einer ungeplanten stationären Aufnahme bzw. zu

einer Verlängerung der stationären Behandlung, ist dies ein neu aufgetretenes SAE (Serious Adverse Event). Ein SAE muss innerhalb von 24 Stunden nach dem Bekanntsein bei der Studienzentrale angezeigt werden. Ist ein SAE als „Drug related“ gemeldet worden, so werden die weiteren Studienzentren und Behörden innerhalb von 5 Tagen benachrichtigt. In der Praxis übernimmt die Studienzentrale die Weiterleitung der SAE an die Überwachungsbehörden (BfArM, PEI). Ist dies nicht der Fall, so muss der Leiter der klinischen Prüfung das Ereignis bei der Überwachungsbehörde anzeigen. Außerdem ist der Prüfarzt verpflichtet, seine zuständige Ethikkommission innerhalb von 15 Tagen zu benachrichtigen.

Sollte das unerwünschte Ereignis zum Tode bzw. zu lebensbedrohlichen Situationen geführt haben, so muss eine Meldung innerhalb von 7 Tagen erfolgen. Im Falle des Leiters der klinischen Prüfung muss die zuständige Ethikkommission unverzüglich unterrichtet werden.

22.4 MELDEPFLICHTEN DES PRÜFERS ÜBER UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Nach § 12 GCP-V (Anzeige- und Dokumentationspflichten des Prüfers) hat der Prüfer unverzüglich den Sponsor über das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu unterrichten und ihm anschließend einen ausführlichen schriftlichen Bericht zu übermitteln. Die Ausnahmen sind unerwünschte Ereignisse, über die laut Prüfplan oder Prüferinformation nicht unverzüglich berichtet werden muss. Bei der Übermittlung der Daten soll auf Datenschutz geachtet werden. Deswegen sind die personenbezogenen Daten vor ihrer Übermittlung unter Verwendung des Identifizierungscodes der betroffenen Person zu pseudonymisieren.



Der Bericht soll Informationen über unerwünschte Ereignisse und unerwartete klinischdiagnostische Befunde, die im Prüfplan für die Bewertung der klinischen Prüfung als entscheidend bezeichnet sind, enthalten. Außerdem soll der Prüfer den Bericht innerhalb der im Prüfplan angegebenen Fristen an den Sponsor übermitteln. Sollte das unerwünschte Ereignis zum Tode des Probanden/Patienten geführt haben, so soll der Prüfer alle erforderlichen zusätzlichen Informationen unverzüglich übermitteln an:

- ▶ die zuständige Ethikkommission und Leit-Ethikkommission,
- ▶ die zuständige BOB und
- ▶ den Sponsor.

Bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, hat der Prüfer den Sponsor unverzüglich über Beobachtungen von in der Risikobewertung nicht vorgesehenen etwaigen schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt zu unterrichten.

22.5 SUSPECTED UNEXPECTED SERIOUS ADVERSE REACTION (SUSAR)

SUSAR sind Nebenwirkungen, die in Art, Ausmaß und Ausgang von den bereits beschriebenen Nebenwirkungen des Medikamentes abweichen. Der Sponsor sollte die Ethikkommission und die zuständige Bundesoberbehörde regelmäßig über die SUSAR informieren. Außerdem muss einmal im Jahr ein Bericht über die betroffenen Ereignisse erstellt und an die Ethikkommission und die zuständige Bundesoberbehörde weitergeleitet werden.

22.6 MELDEPFLICHTEN DES SPONSORS ÜBER SUSAR

Neben dem Prüfer hat der Sponsor auch weitgehende Verpflichtungen. Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Sponsors wird durch den § 13 GCP-V (Anzeige- und Dokumentationspflichten des Sponsors) geregelt. So hat der Sponsor alle ihm von den Prüfern mitgeteilten unerwünschten Ereignissen ausführlich zu dokumentieren. Diese Aufzeichnungen sollen den zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der EU und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den EWR, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, auf Anforderung übermittelt werden. Außerdem hat der Sponsor über jeden ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung unverzüglich

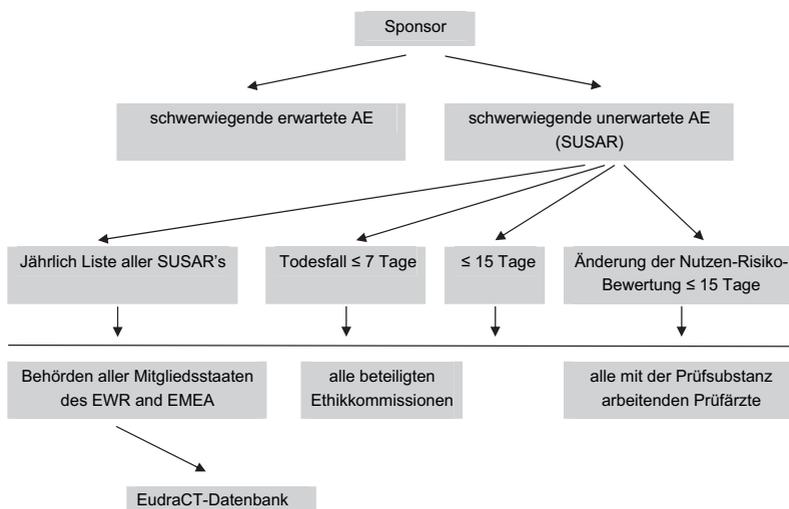
lich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach dem Bekanntwerden folgende Institutionen zu unterrichten:

- ▶ die zuständige EK,
- ▶ die zuständige BOB,
- ▶ die zuständigen Behörden anderer Mitgliedsstaaten der EU oder des EWR , in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird und
- ▶ die an den klinischen Prüfungen mit der Prüfsubstanz beteiligten Prüfer.

Sollte das unerwünschte Ereignis zum Tode des Probanden/Patienten geführt haben, so soll der Sponsor alle für die Bewertung wichtigen Informationen unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 7 Tagen nach dem Bekanntwerden übermitteln an:

- ▶ die zuständige Ethikkommission und Leit-Ethikkommission,
- ▶ die zuständige BOB,
- ▶ die zuständigen Behörden anderer MS der EU oder des EWR, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird und
- ▶ die an den klinischen Prüfungen mit der Prüfsubstanz beteiligten Prüfer.

Die weiteren relevanten Informationen sind innerhalb von höchstens 8 weiteren Tagen zu übermitteln. Bei der Übermittlung der Daten sollte auf Datenschutz geachtet werden. Deswegen sind die personenbezogenen Daten vor ihrer Übermittlung unter Verwendung des Identifizierungscodes der betroffenen Person zu pseudonymisieren.



Nach § 13 GCP-V (Anzeige- und Dokumentationspflichten des Sponsors) hat der Sponsor unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach dem Bekanntwerden über jeden Sachverhalt, der eine erneute Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung des Prüfpräparates erfordert, an folgende Institutionen zu berichten:

- ▶ die zuständige EK,
- ▶ die zuständige BOB und
- ▶ die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der EU oder des EWR, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung.

Hierzu gehören insbesondere

- ▶ Einzelfallberichte von schwerwiegenden Nebenwirkungen mit unerwartetem Ausgang,
- ▶ eine Erhöhung der Häufigkeit erwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen, die als klinisch relevant bewertet wurden,
- ▶ Verdachtsfälle schwerwiegender unerwarteter Nebenwirkungen, die sich ereigneten, nach dem die betroffene Person die klinische Prüfung bereits beendet hat und
- ▶ Ereignisse im Zusammenhang mit der Studiendurchführung oder der Entwicklung des Prüfpräparates, die möglicherweise die Sicherheit der betroffenen Personen beeinträchtigen können.

Trifft der Sponsor Maßnahmen zum Schutz der Probanden/Patienten vor unmittelbarer Gefahr, so muss er über diese sowie die auslösenden Umstände folgende Institutionen unverzüglich unterrichten:

- ▶ die zuständige EK,
- ▶ die zuständige BOB und
- ▶ die zuständigen Behörden anderer Mitgliedsstaaten der EU oder des EWR, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird.

22.7 SPONSORPFLICHTEN ZU GENTECHNISCH VERÄNDERTEN SUBSTANZEN

Nach § 13 GCP-V (Anzeige- und Dokumentationspflichten des Sponsors) soll der Sponsor, wenn er bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, neue Informationen über Gefahren für die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt erhalten, er diese der zuständigen BOB unverzüglich mitteilen.

22.8 TERMINE UND FRISTEN ZUM SICHERHEITSBERICHT

Nach § 13 GCP-V (Anzeige- und Dokumentationspflichten des Sponsors) hat der Sponsor

- ▶ der zuständigen EK,
- ▶ der zuständigen BOB und
- ▶ den zuständigen Behörden anderer Mitgliedsstaaten der EU oder des EWR, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird,

während der Dauer der Prüfung einmal jährlich oder auf Verlangen folgende Unterlagen vorzulegen:

- ▶ eine Liste aller während der Prüfung aufgetretenen Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen und
- ▶ einen Bericht über die Sicherheit der betroffenen Personen.

Der jährliche Bericht des Sponsors soll drei Abschnitte haben:

1. eine Auflistung aller verdächtigen schweren Nebenwirkungen, die im Rahmen dieser klinischen Prüfung ereignet sind, unabhängig davon, ob sie zu erwarten waren oder nicht,
2. ein Bericht über Personenschutz und
3. eine Zusammenfassung von SUSAR, die während dieser klinischen Studie mit der Prüfsubstanz erfasst wurden.

22.9 MITTEILUNGSPFLICHTEN DER BUNDESBEREICHESBEHÖRDE

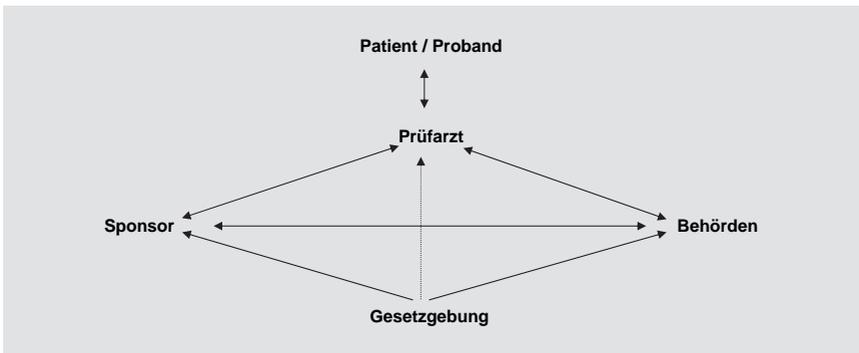
Nach § 14 Absatz 5 GCP-V und § 63b Absatz 6 AMG hat die zuständige BOB jeden ihr zur Kenntnis gegebenen Verdachtsfall einer schwerwiegenden Nebenwirkung, der im Geltungsbereich dieses Gesetzes aufgetreten ist, unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, an die bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur eingerichtete Eudravigilanz-Datenbank für die Beurteilung von Arzneimitteln und erforderlichenfalls an den Zulassungsinhaber zu übermitteln.

23 Qualitätssicherung

Die Qualität der erhobenen Daten ist für den Erfolg einer klinischen Prüfung entscheidend. Für die Qualität spielt nicht nur die Sicherstellung der Richtigkeit von erhobenen Daten eine Rolle, sondern auch wie ausführlich die Daten erhoben worden sind. Da die Qualität nicht im Nachhinein sichergestellt werden kann, kann die Qualität des Endproduktes nicht besser sein als die des schwächsten Teils. Daher muss eine adäquate Qualitätssicherung bereits bei der Planung einsetzen. So muss ein durchgängiges Qualitätsmanagementsystem realisiert werden. Das Ziel ist u. a.:

- ▶ Erhebung der richtigen Daten,
- ▶ hohe Qualität der erhobenen Daten und
- ▶ GCP-konforme Erhebung der Daten.

Zur Umsetzung dieses Ziels bedarf es einer Vielzahl von umfangreichen und komplexen Aktivitäten. Zur Verwirklichung eines solchen Qualitätsmanagements bedarf es richtiger Organisationsstrukturen, Verfahren, Prozesse und Mittel.



Faktoren, die zur Qualitätssicherung beitragen

In der Qualitätssicherung klinischer Studien gibt es zwei verschiedene Leitlinien:

- ▶ GCP und
- ▶ ICH

Diese enthalten nicht nur eine Beschreibung der Aufgaben von Ethikkommissionen, Prüfarzten, Sponsoren, CRO's, CRA's und Auditoren, sondern auch einen klaren Auftrag zur Durchführung von Qualitätssicherungsmaßnahmen durch:

- ▶ Qualitätssicherung und
- ▶ Qualitätskontrolle.

Für ein angemessenes Qualitätsmanagementsystem sollten alle erforderlichen Verfahren in besonderer Weise in die Aufbau- und Ablauforganisation integriert sein. Viele Verfahren des Qualitätsmanagements bedingen sehr häufig eine enge Zusammenarbeit und einen reibungslosen Informationsaustausch zwischen Sponsor, Überwachungsbehörde, Ethikkommission, Prüfarzt und dem Patienten/Probanden. Aus diesem Grund sind Qualitätsmanagementmaßnahmen aufeinander abzustimmen. Gerade die Abstimmung der Tätigkeiten mit allen direkt und indirekt betroffenen Bereichen ist von entscheidender Bedeutung, z. B. der Prozess der Datenerhebung und Verarbeitung in EDV-Systemen.

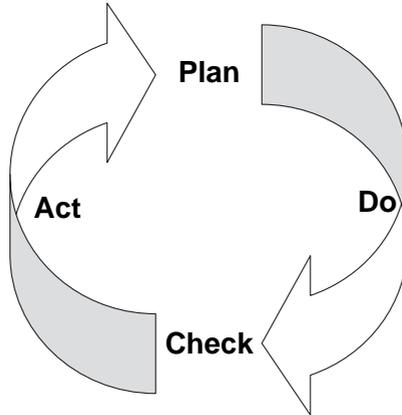
Insgesamt tragen folgende Faktoren zur Qualität der klinischen Prüfungen bei:

- ▶ Patienten-/Probandenbezogene Qualität,
- ▶ Studienzentrumsbezogene Qualität,
- ▶ Sponsorbezogene Qualität,
- ▶ Behördenbezogene Qualität und
- ▶ Angemessene Gesetze.

23.1 PROJEKTPLANUNG UND UMSETZUNGSINSTRUMENTE

Der Deming-Cycle oder auch Plan-Do-Check-Act-Zyklus (PDCA) charakterisiert ein Phasenkonzept, das dem Prozess der kontinuierlichen Qualitätsförderung zugrunde liegt. Er ist ein Vier-Schrittmodell zur Umsetzung der Veränderungen. Deming betont die Bedeutung der ständigen Zusammenarbeit von Forschung, Entwicklung, Fertigung und Vertrieb, um bei permanentem Durchlaufen dieses Kreises bessere Qualität erzielen zu können. In Japan wurde dieser Gedanke aufgegriffen und auf alle Management-Aktivitäten übertragen. Bevor ein Zyklus beendet ist, soll der PDCA-Zyklus für weitergehende Verbesserungen wiederholt werden. Der PDCA-Zyklus soll u. a. zu den folgenden Zwecken eingesetzt werden:

- ▶ als ein Model für ständige Verbesserungen.
- ▶ wenn ein neuer Verbesserungsprozess begonnen wird.
- ▶ wenn ein neues oder verbessertes Design von einem Prozess, Produkt oder Service entwickelt wird.
- ▶ wenn geplante Datenerhebungen und Analyse zur Feststellung bzw. Bestätigung der Probleme und deren Ursache erfolgen.
- ▶ wenn Veränderungen umgesetzt werden sollen.



Plan-Do-Check-Act Zyklus

Durch die konsequente Anwendung dieses Konzeptes wird PDCA als ein Prozess verstanden, welcher etablierte Standards immer wieder in Frage stellt. Dadurch sollen etablierte Standards durch bessere ersetzt werden.

1. Die Plan-Phase bildet den Einstieg in das Projekt. Folgende Fragen können gestellt werden:
 - a. Was könnte zukünftig sein?
 - b. Welche Veränderungen werden benötigt?
 - c. Welche Hindernisse müssen überwunden werden?
 - d. Welches sind die wichtigsten Ergebnisse?
 - e. Sind bereits Daten vorhanden?
 - f. Welche neuen Informationen werden benötigt?
2. Die Do-Phase ist einerseits die Umsetzung der Ziele und Maßnahmen, andererseits aber auch die Aufrechterhaltung von Erfolgen und getroffenen Regelungen, ohne dass daran eine Verbesserung geknüpft wird. Dadurch wird man erste Informationen über die Auswirkungen erhalten.
3. Die Check-Phase überprüft objektiv und unabhängig die Wirksamkeit, Eignung und Angemessenheit der betroffenen Regelungen und Ziele sowie die Verbesserung.
4. Die Act-Phase dient zur Umsetzung der Maßnahmen. Folgende Fragen können gestellt werden:
 - a. Bestätigen die Daten das Vorhaben?
 - b. Wirken andere Ursachen ein?
 - c. Sind die Risiken für weitere Veränderungsschritte notwendig und nützlich?

23.2 PATIENTEN-/PROBANDENBEZOGENE QUALITÄT

Klinische Prüfungen können verschiedene Ziele verfolgen. Unabhängig von dem verfolgten Ziel spielt der Erhalt vollständiger Informationen zu den unerwünschten Ereignissen der eingesetzten Therapien bzw. Medikamente eine große Rolle. Zu diesem Zweck müssen wir auf eine lückenlose Informationserhebung außerhalb des klinischen Zentrums achten. Deswegen sollte eine aktive Zusammenarbeit der Patienten sichergestellt werden. Um diese Zusammenarbeit auszubauen, muss ein reger Informationsaustausch zwischen dem Patienten und dem Prüfarzt stattfinden. Für einen lückenlosen Informationsaustausch sollten verschiedene Methoden eingesetzt werden. Ein gutes Mittel stellt der Patientenbehandlungspass dar.

23.2.1 *Patientenbehandlungspass*

Im Patientenbehandlungspass kann der Patient u. a. alle Therapien, unerwünschte Ereignisse und Medikamente eintragen, die er außerhalb und innerhalb des Prüfzentrums erhält. Bei jedem Besuch kann sich das Studienpersonal eine Kopie aus der Dokumentation des Patienten erstellen. Außerdem kann der Behandlungspass eine gute Dokumentation für den Patienten (selbst) darstellen. Im Behandlungspass sollen die Anamnese und der Titel der Studie vorhanden sein. Weiterhin soll der Pass eine Möglichkeit zur Dokumentation der Therapiemaßnahmen, Diagnoseverfahren, Medikamente, Nebenwirkungen und Laboruntersuchungen bieten. Der Behandlungspass sollte dem Patienten ausreichend Platz bzw. Seiten zur Dokumentation der bei ihm durchgeführten Therapien und Nebenwirkungen bieten.

23.2.2 *Patientenzufriedenheit*

Patientenzufriedenheit soll im Vordergrund jeder Maßnahme stehen, da die Zufriedenheit der Patienten eine lückenlose Dokumentation der Ereignisse erlaubt. Zufriedenheit erreichen wir nicht nur durch präzise durchgeführte Behandlungsmaßnahmen, sondern auch durch einen guten Informationsaustausch. Gut informierte Patienten fühlen sich ernst genommen und werden besser (mit)zusammenarbeiten. Deswegen muss der Patient genaue Informationen über den Ablauf der klinischen Prüfung bzw. seiner Therapie erhalten.

23.2.3 *Erhebung der UE's vor jedem Therapiebeginn*

Bei jedem Besuch kann der Patient mündlich oder schriftlich über UE's gefragt werden. Sollte der Patient bereits einen Behandlungspass besitzen, können alle benötigten Informationen daraus entnommen werden. Besonders wichtig sind Start und Endzeitpunkt, Behandlungsmaßnahmen sowie die Intensität des Ereignisses.

23.2.4 Schematischer Ablauf der Studie

Um Patienten ein genaues Bild über die klinische Prüfung und die geplanten Maßnahmen zu geben, kann ein schematischer Ablauf sehr hilfreich sein. Daraus soll der Patient entnehmen können, wann welche Maßnahme durchgeführt wird und wie er selbst mitarbeiten soll.

23.2.5 Kontaktperson

Der Patient soll mindestens eine Kontaktperson in dem klinischen Zentrum haben. Als günstig erweist sich der Kontakt zum Studienkoordinator, da er in der Regel besser als der Prüfartz erreichbar ist und über die klinische Prüfung gut informiert ist.

23.3 STUDIENZENTRUMSBEZOGENE QUALITÄT

Für die Implementierung eines umfassenden Qualitätsmanagements im klinischen Zentrum müssen die Maßnahmen häufig bereichs- und abteilungsübergreifend eingeführt werden. Der Leiter der klinischen Prüfung im Prüfzentrum hat die notwendigen Rahmenbedingungen für ein wirksames Qualitätsmanagement zu schaffen. Außerdem sollte er sich ständig über die Wirksamkeit von Qualitätssichernden Maßnahmen informieren und sich, wenn notwendig, für die Korrektur der Abläufe einsetzen. Grundlage einer gezielten Einflussnahme sind detaillierte Informationen aus den unterschiedlichen an den klinischen Prüfungen beteiligten Bereichen, mit denen die Sicherstellung der durchgeführten Maßnahmen beurteilt werden kann. Eine verlässliche Aussage über die Wirksamkeit des Qualitätsmanagementsystems kann durch die Auswertungen der aufgetretenen Fehler erzielt werden. Die Fehler sollten nach Abteilungen und Abläufen aufgeschlüsselt werden. Wichtige Indikatoren für die Beurteilung des vorgenommenen Qualitätsmanagements im klinischen Zentrum ergeben sich aus der Analyse von aufgetretenen Protokollverletzungen.

Zum Qualitätsmanagement in klinischen Prüfungen gehören qualitätssichernde Maßnahmen in der Initiierungsphase, Durchführungszeit, Dokumentationsphase sowie Abschlussphase. Der Leiter des klinischen Zentrums sollte sicherstellen, dass qualitätsrelevante Unterlagen und Dokumente identifiziert, gepflegt und geprüft werden. Da qualitätssichernde Maßnahmen häufig in einer Vielzahl von Einzelschritten in verschiedenen Abteilungen ablaufen, müssen die anderen Abteilungen sich ihrer Verantwortlichkeit bewusst sein. Insgesamt kann die Qualität u. a. durch folgende Maßnahmen verbessert werden:

- ▶ Qualifiziertes Studienpersonal,

- ▶ Vergleichbare Maßnahmen,
- ▶ Gut und vollständige erhobene Daten,
- ▶ Vollständige Informationsvermittlung und
- ▶ SOP's.

23.3.1 Qualifikation des beteiligten Personals

Im Rahmen der klinischen Prüfung haben nicht nur die mit klinischer Prüfung vertrauten Personen einen entscheidenden Einfluss auf die Qualität der durchzuführenden Maßnahmen, sondern auch die Mitarbeiter anderer Bereiche wie z. B. Diagnostik- und Laborpersonal. Um die Qualität der durchzuführenden Arbeit hoch zu halten und ständig zu verbessern, sollte es durch Leiter des klinischen Zentrums sichergestellt werden, dass die Qualität die Aufgabe jedes direkt und indirekt beteiligten Mitarbeiters ist, der durch seine hoch qualitative Arbeit die Voraussetzung für die Qualität der klinischen Prüfung schafft. Um diese Ziele zu erreichen, sollten folgende Punkte berücksichtigt werden:

- ▶ Ausreichende Schulung der Mitarbeiter. Dadurch soll erreicht werden, dass die notwendigen Tätigkeiten in gewünschter Form durchgeführt werden.
- ▶ Informierung der Mitarbeiter im Bezug auf die Wichtigkeit ihrer Qualitätsarbeit.
- ▶ Erhöhung der Motivation der Mitarbeiter z. B. durch regelmäßige Informationsaustausch über den Stand der durchgeführten Studien.

23.3.2 Verwendete Diagnostikverfahren

Im Klinikalltag werden zur Diagnosestellung verschiedene Prüfverfahren verwendet. Da die Prüfverfahren sich ergänzen und nicht miteinander verglichen werden können, soll im Prüfplan vorgeschrieben werden, welches Prüfverfahren die Prüfärzte einzusetzen haben. Ein weiteres Problem stellen verschiedene Ausbildungsniveaus der Diagnoseärzte dar. Um diesem Problem nachzukommen, ist es in letzter Zeit üblich geworden, z. B. die Echobefunde auf einen Videoband aufzunehmen bzw. von CT-Bildern Kopien auszufertigen, die zusätzlich von einer unabhängigen Kommission ausgewertet werden.

Die eingesetzten Erfassungsmethoden im Rahmen der klinischen Prüfung sollten keinen Spielraum für Interpretationen zulassen. So sollen die Ergebnisse unabhängig vom Untersucher immer zu gleichen Ergebnissen führen. Das beste Beispiel ist der Einsatz vom Ultraschall als Erfassungsmethode im Rahmen klinischer Studien. Obwohl diese Methode sehr genaue Ergebnisse liefert, sind die Untersuchungsergebnisse vom Untersucher abhängig.

23.3.3 Qualitätssicherung im Kliniklabor

Qualitätssicherung hat längst ihren Zugang ins Kliniklabor gefunden. Die Labore nehmen regelmäßig an so genannte Ringversuche teil, so dass von ausreichender Qualität ausgegangen werden kann. Für klinische Prüfung ist der regelmäßige Erhalt von Laborzertifikaten ausreichend, um sich über die ausreichende Qualitätssicherungsmaßnahmen zu vergewissern. Zu diesem Zweck muss der Leiter des klinischen Zentrums regelmäßig über Veränderungen im Normalwertbereich der Laborparameter schriftlich informiert werden. Diese Information soll mit Unterlagen über Qualitätssicherungsmaßnahmen des Labors im Prüfzentrum erhältlich sein.

23.3.3.1 Good Laboratory Practice (GLP)

Die Entwicklung und der spätere Einsatz der entwickelten Substanzen müssen in Planung und Durchführung den Prinzipien der „Guten Laborpraxis“ entsprechen. Dabei sollten Methoden gewählt werden, mit denen die tatsächlichen Effekte erfasst werden können.

23.3.4 Originaldaten

In klinischen Zentren werden während der Behandlung Daten durch Patienten, Pflegepersonal, Ärzte, Apotheker, Laborpersonal und Studienpersonal erhoben. Diese Daten können schriftlich und elektronisch erhoben werden.

23.3.4.1 Schriftliche Datenerhebung

Schriftliche Datenerhebung muss leserlich sein. Außerdem muss man entnehmen können, von wem und wann die Einträge vorgenommen worden sind.

23.3.4.2 Elektronische Datenerhebung

Elektronische Datenerhebung gewinnt mehr und mehr an Gewichtung, wodurch die schriftliche Datenerhebung mehr und mehr der Vergangenheit angehört. Die elektronische Datenerhebung hat bereits ihren Zugang zu folgenden Bereichen gefunden:

- ▶ Patientenaufnahme und Verwaltung,
- ▶ Datenerhebung im Kliniklabor,
- ▶ Befunderhebungen sowohl von Bildern als auch der schriftliche Befund,
- ▶ Arztbriefschreibung,
- ▶ Chemotherapiebestellung und
- ▶ Elektronische Archivierung von Patientendaten.

Mit der zunehmenden Integration von Software im Klinikalltag nimmt die Bedeutung von Qualitätsmanagement für Software ständig zu. Der Prozess der Softwareentwicklung und -pflege unterscheidet sich von dem anderer Produkte.

Die vorhandenen Systeme müssen frei von Manipulationen sein, d.h. die Zugriffe auf das System sollten nur durch autorisierte Personen erlaubt sein. Außerdem muss jeder Zugriff nachvollziehbar sein. Der Leiter des klinischen Zentrums sollte sich davon überzeugen, dass die eingesetzten Computersysteme folgende Merkmale aufweisen:

- ▶ Lückenlos nachvollziehbare Dokumentation der Arbeitsprozesse,
- ▶ Beschreibung der eingekauften und selbstentwickelten Software samt Installation und Wartung,
- ▶ Sicherstellung des Supports der zugekauften Software,
- ▶ Regelmäßige Schulung der Anwender,
- ▶ Gewährleistung der Sicherheit durch Passwort und definierte Zugriffsrechte,
- ▶ Definierte Vorgehensweise für die Aufsetzung eines abgestürzten Systems,
- ▶ Dokumentation der Veränderungen von Hard- und Software,
- ▶ Definierte Zeiten der Backuperstellung,
- ▶ Sicherstellung des Vollzugriffs auf bereits archivierte Datenbestände und
- ▶ Dokumentation jeder Veränderung (namentlich und zeitlich).

23.3.5 *Bereitstellung der studienrelevanten Informationen*

Im klinischen Zentrum sollten studienrelevante Informationen für das autorisierte Personal gut zugänglich sein. Ein gutes Mittel zur Informationsvermittlung stellt die Funktionalität des Internets/Intranets dar. Damit soll sichergestellt werden, dass der Informationsstand des gesamten Studienpersonals gleich ist.

23.3.6 *Zeitgerechte Dokumentation*

Das klinische Zentrum soll auf eine regelmäßige und vollständige Datenweitergabe an den Sponsor achten. Dadurch können die eventuell aufgetretenen Probleme rechtzeitig identifiziert und eventuell beseitigt werden.

23.3.7 *Beantwortung der Rückfragen*

Bei der Datenerhebung können Rückfragen entstehen, die seitens Sponsors (Datenbank) an klinisches Zentrum gestellt werden. Schnelle Beantwortung der Rückfragen erlaubt eine schnelle Auswertung der Daten.

23.3.8 *Organisation der Patientenaufnahme*

Nach Einverständnis des Patienten für die Teilnahme muss die Aufnahme des Patienten in die klinische Prüfung organisiert werden. Um sicherzustellen, dass alle relevanten Untersuchungen bei der Aufnahme durchgeführt werden, muss der zuständige Studienkoordinator diese Aufgabe persönlich übernehmen. Er sollte anhand der Checklisten überprüfen, welche Untersuchungen noch für das Screening durchzuführen sind. Er sollte alle benötigten Untersuchungen veranlassen. Die Termine sollten dem Patienten persönlich mitgeteilt werden. Dadurch kann die Bindung des Patienten an das Studienpersonal gefestigt werden. Die Vorteile einer Zentralorganisierten Patientenaufnahme sind:

- ▶ Erhebung aller benötigten Daten,
- ▶ Besserer Informationsaustausch zwischen Studienzentrum und Patienten und
- ▶ Hohe Compliance des Patienten.

23.4 SPONSORBEZOGENE QUALITÄT

Durch Qualitätssicherungsmaßnahmen sollte der Sponsor sicherstellen, dass angemessene Prozeduren für die Vorbereitung und Durchführung einer klinischen Prüfung zur Verfügung stehen. Dabei spielen die SOP's entscheidende Rolle. Durch die Erstellung der entsprechenden SOP's sollen folgende Ziele erreicht werden:

- ▶ Erfüllung der Qualitätsanforderungen,
- ▶ Einhaltung der festgelegten internen Standards für klinische Prüfung,
- ▶ Durchführung aller notwendigen Arbeitsschritte zum richtigen Zeitpunkt,
- ▶ Festlegung der Verantwortlichkeiten und Zuständigkeiten für die einzelnen Arbeitsschritte und
- ▶ Festlegung der Schnittstellen und Interaktionen zwischen den verschiedenen am Forschungsprozess beteiligten Abteilungen.

Die Qualitätssicherungsmaßnahmen sollen den Prüfplan vor Prüfungsbeginn unter folgenden Aspekten hinterfragen:

1. Stimmt die klinische Prüfung mit den ethischen und wissenschaftlichen Anforderungen, der GCP-Empfehlungen, den regulatorischen Anforderungen des Landes, den Richtlinien für das Indikationsgebiet und den eigenen geplanten Standards überein?
2. Sind die einzelnen Abschnitte des Prüfplans konsistent zueinander?
 - a. Können mit dem Design die formulierten Fragestellungen beantwortet werden?

- b. Ist das Medikament, das in der Studie geprüft wird, das gleiche, das in der Einleitung beschrieben wird?
- c. Sind die Angaben zu den Prozeduren, z. B. zur Menge des abzunehmenden Blutes, zwischen den einzelnen Kapiteln konsistent?
3. Sind die Begründung, das Design und die Prozeduren der Studie klar und präzise beschrieben?
4. Ist die vorgesehene Patienteninformation verständlich und vollständig?
5. Erlaubt der CRF-Aufbau korrekte und vollständige Dokumentation der erhobenen Daten?
6. Stimmen die im Prüfplan geforderten Maßnahmen mit den Anforderungen im Dokumentationsbogen (CRF) überein?

23.4.1 Datenvermittlung an den Sponsor

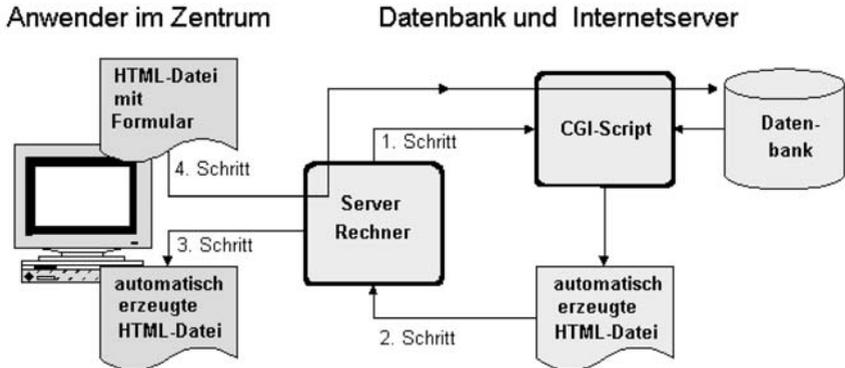
Die Datenvermittlung an den Sponsor geschieht nach der Dokumentation der erhobenen Daten im CRF. Die Daten können auf verschiedene Wege vermittelt werden:

- ▶ Datenerhebung durch Internet (elektronische CRF),
- ▶ Datenerhebung durch Datenbankfax und
- ▶ Datenerhebung im CRF.

23.4.1.1 Datenerhebung durch Internet

Die Online Datenerhebung erlaubt einen direkten Datenfluss in die Datenbank. Die Datenerhebung im Internet funktioniert folgendermaßen:

- ▶ Der Anwender ruft die Webseite der Datenbankzentrale auf.
- ▶ Durch diesen Aufruf wird z. B. über einen CGI-Script ein Formular ausgegeben, das der Anwender auf seinem Bildschirm sieht.
- ▶ Der Anwender kann jetzt das Formular ausfüllen und absenden.
- ▶ Jetzt werden die Datensätze z. B. über einen CGI-Script in die Datenbank geschrieben.



23.4.1.2 Datenerhebung per Datenbankfax

Um Daten per Fax zu versenden, muss die zu diesem Zweck entwickelte CRF ausgefüllt werden. Jede Seite einer CRF enthält Codes, die im unteren Bereich der Seite zu finden sind. Durch diesen Vorgang kommen die Daten schnell in die Datenbank hinein. Das Datenmanagement hat sehr schnell die Möglichkeit eventuelle Rückfragen an das Prüfzentrum zu stellen.

23.4.1.3 Datenerhebung durch CRF mit Durchschlag

Ausfüllen von CRF's, die 2 bis 3 Durchschläge haben, stellt die klassische Form der Datenerhebung dar. Die Daten werden zuerst in ein CRF eingegeben. Die 1. und 2. Durchschläge werden entweder per Post an die Studienzentrale verschickt oder sie werden vom Monitor eingesammelt.

23.4.2 Überprüfung der Validität der erhobenen Daten

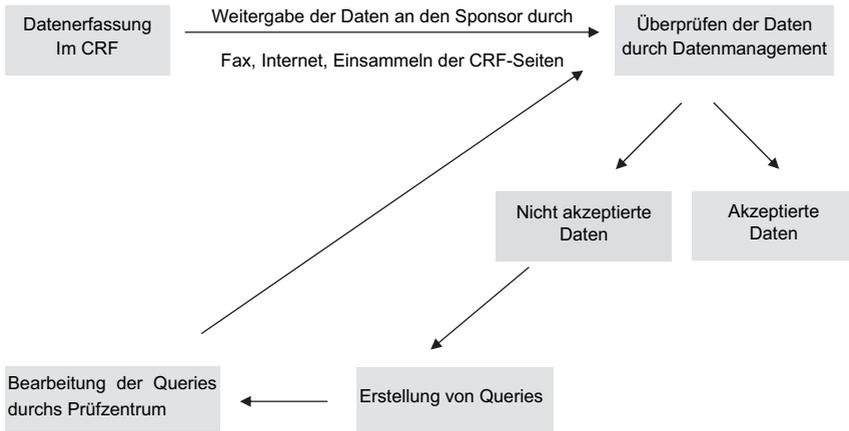
Regelmäßige Monitorbesuche sollen die Validität der erhobenen Daten sicherstellen. Der Monitor überprüft die Richtigkeit und die Vollständigkeit der dokumentierten Daten im CRF anhand der Patientenakten.

23.4.3 Qualität der erfassten Daten durch Monitoring

Durch das Monitoring soll sichergestellt werden, dass die Daten vollständig und korrekt erhoben werden. Zu diesem Zweck werden Dokumente erstellt, die von Anfang an festlegen, welche Daten erhoben werden sollen. In der Praxis entstehen Fehler, die zu einem späteren Zeitpunkt durch Queries gelöst werden können. Queries können entstehen durch:

- Nicht ausreichende Dokumentation der Daten in CRFs,

- ▶ Schlecht konzipierte CRFs und
- ▶ Versäumnis des Abgleichs des CRF's mit der Datenbank.



Um diese Probleme zu minimieren bzw. zu verhindern, müssen:

- ▶ die CRFs eindeutig sein,
- ▶ die CRFs in Abstimmung mit der Datenbank erstellt werden,
- ▶ Änderungen in Bezug auf die Datenerhebung bei einer laufenden Studie vermieden werden und
- ▶ Fortbildungsveranstaltungen für Monitore durch Datenmanagement organisiert werden, damit die Probleme beim Monitoring verhindert werden.

23.4.4 Qualifizierung des Monitors

Die Qualifizierung des Monitors ist für die Datenerhebung von enormer Wichtigkeit. Einerseits hat der Monitor engen Kontakt mit dem Personal des Prüfzentrums. Andererseits ist er das Bindeglied des Sponsors zum Prüfzentrum. Er soll nicht nur die Einhaltung des Prüfplans als seine einzige Aufgabe ansehen, sondern er soll auch dem Prüfzentrum bei der Lösung der eventuellen Probleme Hilfestellung geben.

Der Umgang zwischen dem Prüfzentrum und dem Monitor (Sponsor) soll auf einer partnerschaftlichen Beziehung aufgebaut sein. Somit soll der Monitor spezielle Schulung für den Umgang mit den anderen Menschen haben, da das Sprichwort „der Ton macht die Musik“ überall beachtet werden soll. Der Monitor soll vor Augen haben, dass das Prüfzentrum und der Monitor das gleiche Interesse vertreten, nämlich die erfolgreiche Durchführung der klinischen Prüfung.

23.4.5 *Qualifizierung des Personals*

Sind die Mitarbeiter des Sponsors ausreichend qualifiziert, so werden der Prüfplan, Dokumentationsbogen und die Datenbank so aufeinander abgestimmt sein, dass keine Änderungen im Verlauf der Studie bei der Datenerhebung eintreten. Sehr oft werden neue Überlegungen für die Datenerhebung erst später im Verlauf der Studie bzw. am Ende der Studie ins Spiel gebracht. Dies kann der Sponsor nur mit gut ausgebildetem Personal vermeiden.

23.5 QUALITÄTSSICHERSTELLUNG DURCH AUDITS

Qualitätskontroll- und Qualitätssicherungsmaßnahmen dienen zur Sicherstellung der Qualität eines Produktes. Während die Qualitätskontrolle zur systematischen Prüfung eines Gegenstandes auf die Erfüllung seiner Anforderung dient, bezeichnet die Qualitätssicherung die Systeme und Prozesse, die zur Sicherstellung der Qualitätsanforderungen eingesetzt werden. Im Rahmen der klinischen Prüfungen werden Qualitätskontrollmaßnahmen durchgeführt:

- ▶ durch firmeninterne Audits,
- ▶ durch Zulassungsbehörden und
- ▶ durch Landesüberwachungsbehörden.

Eine systematische und unabhängige Überprüfung der mit der klinischen Prüfung in Zusammenhang stehenden Aktivitäten und Dokumente soll die richtige Durchführung und Datenerhebung bestätigen. Dabei werden folgende Punkte untersucht:

- ▶ Beachtung der bestehenden Gesetze und Richtlinien.
- ▶ Durchführung der studienbezogenen Aktivitäten gemäß der „Guten klinischen Praxis“.
- ▶ Durchführung der studienbezogenen Aktivitäten gemäß Prüfplan.
- ▶ Durchführung der studienbezogenen Aktivitäten gemäß den Standardarbeitsanweisungen (**Standard Operating Procedure**) des Sponsors.
- ▶ Ordnungsgemäße Datendokumentation.
- ▶ Ordnungsgemäße Datenauswertung.
- ▶ Ordnungsgemäße Datenveröffentlichung.

Die Qualitätskonzepte im Rahmen der klinischen Forschung behandeln die richtige Erfassung und exakte Dokumentation der durchgeführten Maßnahmen und Ereignisse. Die Durchführung einer klinischen Prüfung dient der Gewinnung neuer Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit neuen Medikamentes oder neuen Therapiemethoden. Durch Audits werden noch folgende Punkte überprüft:

- ▶ die eingesetzten Erfassungsmethoden,
- ▶ die durchgeführten Maßnahmen und
- ▶ die eingetretenen Ereignisse.

Der Begriff Audit stammt aus der klassischen Betriebsprüfung. Audits werden durch Qualitätssicherungsabteilungen der Pharmaindustrie oder durch Behörden vorgenommen. Sie werden stichprobenartig durchgeführt. Audits sind im GCP definiert als „*Eine systematische und unabhängige Überprüfung der prüfungsbezogenen Aktivitäten und Dokumente, um zu bestimmen, ob sie und die Aufzeichnung und Analyse der Daten gemäß dem Prüfplan, den SOPs, der GCP und den relevanten regulatorischen Anforderungen erfolgten*“. Durch Audits sollen die Qualitätskontrollmaßnahmen bestätigt werden. Der Auditor sucht nach keinen Fehlern, sondern eher nach einer Bestätigung, dass die Qualitätssicherungsmaßnahmen gut funktionieren. Deswegen sollte jedes Audit als eine Chance gesehen werden, die Systeme und die dazugehörigen Prozesse zu verbessern.

Da die Auditoren von den Personen, die an der Planung und Durchführung der klinischen Prüfungen beteiligt sind, unabhängig sein sollen, sind die Qualitätssicherungsabteilungen in der Pharmaindustrie direkt dem Management unterstellt. Sie berichten möglichst separat von den Abteilungen, die sich mit der Durchführung und Auswertung klinischer Forschung befassen, direkt an das Management. Sie sollen:

- ▶ unabhängig von klinischen Abteilungen arbeiten und
- ▶ nicht direkt in die zu auditierende Studie involviert sein.

Durch Audits sollen systematische Probleme aufgedeckt werden, die u. a. durch mangelhafte Qualitätskontrollprozesse bedingt sein können. Zur Vermeidung der systematischen Probleme sollten Audits möglichst frühzeitig während der Durchführungsphase einer klinischen Prüfung durchgeführt werden.

Im Rahmen der klinischen Prüfungen werden Audits unterteilt in:

- ▶ Systemaudits, welche die Aufgabe der Überprüfung von Teilsystemen haben. So wird z. B. überprüft, ob die Freigabe der Prüfmedikation zum Versand an die Prüfstellen nach Erfüllung der Anforderungen erfolgt ist.
- ▶ Studienaudits, welche die Aufgabe der Überprüfung, der Durchführung und der Dokumentation der berichteten Daten haben. Studienaudits finden sowohl an der Prüfstelle als auch beim Sponsor statt.

Das Ziel der Audits ist Fehlerursachen aufzudecken, um diese in Zukunft zu vermeiden. Aus diesem Grund achten Auditoren in Prüfzentren u. a. auf folgende Punkte:

- ▶ das Vorhandensein und die Einhaltung aller regulatorisch geforderter Dokumente:
 - Vorhandensein einer EudraCT-Nummer,
 - Positive Bewertung der Ethikkommission,
 - Genehmigung durch BOB,
 - Anzeige bei Überwachungsbehörde,
 - Aktuelle Prüfplan und aktuelle Prüferbroschüre und
 - Aktuelle Patienteninformation und Einverständniserklärung.
- ▶ Datenprüfung.
- ▶ Lagerung und Handhabung der Studienmedikation.
- ▶ Lagerung und Handhabung der möglichen biologischen Proben.
- ▶ Prozesse der Informationsweitergabe über den Studienablauf im Prüfzentrum.
- ▶ Prozesse der Originaldatenerhebung.

23.5.1 US amerikanische Überwachungsbehörde (FDA)

Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) begann bereits 1967 durch die Einrichtung einer eigenen Inspektionsabteilung (Division of Scientific Investigations) systematisch die Integrität der in Zulassungsanträgen eingereichter Daten zu hinterfragen. Durch diese Inspektionsabteilung führt die FDA jährlich ca. 250-300 Inspektionen der eingereichten klinischen Daten vor Ort durch. Bereits 1977 forderte die FDA die Sponsoren der klinischen Prüfungen auf, eigene Qualitätssicherungsabteilungen einzurichten. Dadurch sollte erreicht werden, dass die Firmen u. a. regelmäßige Audits der eigenen klinischen Prüfungen durchführen. Durch diesen Vorschlag sahen sich die meisten amerikanischen Arzneimittelhersteller im Zugzwang eigene Qualitätssicherungsabteilungen einzurichten.

In den FDA-Zulassungsanträgen muss der Antragsteller angeben, ob die erhobenen Daten beim Monitoring oder während Audits mit den Originalkrankenakten verglichen worden sind oder nicht. Außerdem können neue Arzneimittel in den USA allein aufgrund klinischer Prüfungen, die außerhalb der USA durchgeführt werden, zugelassen werden, wenn vergleichbare Qualitätssicherungsmaßnahmen durchgeführt worden sind.

23.5.2 Europäische Überwachungsbehörden

Da die europäischen Arzneimittelhersteller daran interessiert sind, ihre in klinischen Prüfungen getesteten Arzneimittel in der USA zugelassen zu bekommen,

und sich Wiederholungen bei bereits in Europa durchgeführter klinischer Prüfungen zu ersparen, führen sie seit einigen Jahren Qualitätssicherungsmaßnahmen durch Monitoring und Audits vor Ort an der Prüfzentrum durch. Dadurch soll sichergestellt werden, dass die Datenerhebungen einer FDA-Inspektion standhalten. So können teure Wiederholungen von bereits in Europa durchgeführten klinischen Prüfungen in den USA vermieden werden.

Bis in die 80er Jahre hinein wurden Anträge auf Zulassung neuer Arzneimittel eher auf philosophischer und wissenschaftlicher Ebene diskutiert. In dieser Zeit spielten die Fragen nach der Verlässlichkeit der vorgelegten Daten und nach der Art, wie sie erhoben worden waren, eine untergeordnete Rolle. Ab 1986 traten neue Vordrucke in Erscheinung, als zunächst einzelne Staaten – Großbritannien, Frankreich, Deutschland und die Skandinavischen Länder – Empfehlungen zur GCP veröffentlichten. Im Jahre 1989 wurden die Empfehlungen der Europäischen Gemeinschaft zur GCP vereinheitlicht. Erst zwei Jahre später erhielten die Empfehlungen durch die EU-Richtlinie Gesetzeskraft für den Inhalt von Zulassungsanträgen. So müssen die Zulassungsanträge seitdem gemäß GCP-Empfehlungen durchgeführt werden. Die GCP-Empfehlungen der EU wurden 1997 durch die vereinheitlichte Empfehlung der Internationalen Harmonisierungskonferenz (ICH) abgelöst. Die europäische Zulassungsbehörde lässt sich in Einzelfällen die GCP-konforme Studiendurchführung von den Mitgliedstaaten bestätigen. Während die Inspektionen beim Prüf- arzt nur stichartig stattfinden, liegt der Schwerpunkt der Inspektionen beim Sponsor und der Auftragsforschungsinstitute.

23.5.3 Landesüberwachungsbehörde

Die Kompetenz zur Überwachung der klinischen Prüfung verteilt sich in Deutschland auf die zuständigen Bundesoberbehörden und die Überwachungsbehörden der Länder (Regierungspräsidien, Bezirksregierungen). Die mit der Überwachung beauftragten Personen brauchen nicht unbedingt Beamte zu sein (§ 64 Absatz 2 Satz 1 AMG). Die beauftragten Personen müssen jedoch diese Tätigkeit hauptberuflich ausüben, um Interessenkollisionen zu vermeiden. Bei Sera, Impfstoffen, Testallergenen, Testsera und Testantigenen soll die zuständige Landesüberwachungsbehörde Angehörige des Paul-Ehrlich-Instituts als Sachverständige beteiligen (§ 64 Absatz 2 Satz 3 AMG). Die Aufgaben der Überwachungsbehörde sind u. a.:

- ▶ Erstellung von Auflagen zur Durchführung von notwendigen Maßnahmen,
- ▶ Einleitung von Strafverfahren bei Verdacht auf Ordnungswidrigkeiten,

- ▶ Informationsaustausch mit anderen Überwachungsbehörden und Zulassungsbehörden und
- ▶ Durchführung der Inspektionen.

23.5.4 Qualitätsanforderung der Zulassungsbehörde

Für die Zulassung neuer Medikamente ist neben der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eine angemessene Qualität von Bedeutung. Die Qualitätssicherungsmaßnahmen müssen transparent, plausibel und nachvollziehbar sein. Die Zulassungsbehörden fordern eine nach einem einheitlichen Schema strukturierte Dokumentation. Im Falle von Diskrepanzen muss dies im Antrag deutlich gemacht werden. Eine detaillierte Dokumentation zur pharmazeutischen Qualität muss u. a. folgende Punkte behandeln:

- ▶ Zusammensetzung und Pharmazeutische Entwicklung:
 - Zusammensetzung des Arzneimittels,
 - Beschreibung des Behältnisses,
 - Zusammensetzung der für die klinische Prüfung verwendeten Chargen und
 - Pharmazeutische Entwicklung des Arzneimittels.
- ▶ Herstellung:
 - Herstellungsverfahren, Herstellungsfabrik, Herstellungsformel,
 - Herstellungsverfahren und
 - Inprozesskontrollen.
- ▶ Kontrolle der Ausgangsstoffe:
 - als Arznei wirksame Bestandteile,
 - Sonstige Ausgangsstoffe und
 - Verpackungsmaterial.
- ▶ Kontrolle der Zwischenprodukte.
- ▶ Kontrolle des Fertigproduktes.
- ▶ Haltbarkeit:
 - Haltbarkeitsprüfungen der als Arznei wirksamen Bestandteile und
 - Haltbarkeitsprüfungen des Fertigproduktes.
- ▶ Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz.
- ▶ Angaben zu Umweltrisiken.

23.6 BETRUGSVERHALTEN BEI DER KLINISCHEN PRÜFUNG

Die im Rahmen der klinischen Prüfung erhobenen Daten dienen zur Zulassung von Medikamenten, die von Millionen Menschen über längere Zeit eingenommen werden. Wenn es im Rahmen einer klinischen Prüfung zum Fehlverhalten kommt

und auf dieser Basis ein Medikament zugelassen wird, kann es zu schweren Zwischenfällen kommen. Deswegen sind Missbrauchsfälle nicht nur untragbar, sondern sie müssen mit voller Härte des Gesetzes verfolgt werden. Fehlverhalten können systematische Datenfälschungen oder die Missachtung der Rechte der eingeschlossenen Patienten sein.

Das AMG hat keine Rechtsgrundlage für die eventuelle Datenmanipulation durch den Prüfarzt vorgesehen. Die Ahndung der Datenmanipulation wird vom Straf- und Zivilrecht sowie das Berufs- und Standesrecht verfolgt. Sollte ein Betrug festgestellt werden, so droht dem Prüfarzt die Entziehung der Approbation. Verstärkte intensive Qualitätskontrollen beim Monitoring können eventuelles Fehlverhalten verhindern. Bisher waren Sponsoren nur in Ausnahmefällen bereit, die Identität der maßgeblichen Betrüger preiszugeben. In solchen Fällen wird meist versucht die Angelegenheit intern zu regeln durch:

- ▶ Schließung des Zentrums,
- ▶ Eintrag des Zentrums in „schwarze Listen“ (Verstoß gegen die Datenschutzbestimmungen),
- ▶ Verweigern des fälligen Honorars und
- ▶ Einfrieren der weiteren Zusammenarbeit in Zukunft.

23.7 ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Die Diskussion um die Arzneimittelsicherheit wurde durch Erkenntnisse aus der epidemischen Zunahme von Missbildungen bei Neugeborenen, welche durch Contergan verursacht wurden, entfacht. Der Contergan-Prozess verdeutlichte die Mängel um die Arzneimittelsicherheit. Zu dieser Zeit gab es keine gesetzliche Grundlage für staatliche Eingriffe und Maßnahmen zum Schutz der Patienten vor Arzneimittelrisiken. Im Contergan-Einstellungsbeschluss vom Dezember 1970 hat das Landgericht Aachen erstmals die Grundprinzipien der Sicherheitsanforderungen bei Arzneimitteln formuliert:

- ▶ Der Staat hat auch bei Arzneimitteln den gesundheitlichen Schutz der Bürger durch gesetzliche und administrative Maßnahmen zu gewährleisten.
- ▶ Der gesundheitliche Schutz des Patienten hat Vorrang vor den Vermarktungsinteressen des Herstellers.
- ▶ Im Verdachtsfall eines arzneimittelbedingten Zwischenfalls hat die Beseitigung der mutmaßlich verursachenden Substanz Vorrang vor allen anderen Interessen.
- ▶ Erst wenn durch sicherheitsrelevante Maßnahmen das mutmaßlich schädigende Agens beseitigt ist, kann man sich Zeit nehmen, um die wissenschaftliche Kausalität der Schädigung abzuklären.

Nach AMG (seit 1978) überprüft das Bundesgesundheitsamt die Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln im Rahmen der Zulassungsverfahren. Dabei werden nicht nur karzinogene, mutagene und teratogene Wirkungen der Substanz bei der Zulassung überprüft, sondern es besteht auch die Möglichkeit im Verdachtsfall risikominimierende Maßnahmen bis hin zum Verbot der Vermarktung zu ergreifen. Dieses Verbot kann erst durch eine Nachweisbestätigung der Kausalität der Schädigung, der in der Wissenschaft konsensfähig ist, erteilt werden. Dadurch ist behördliches Handeln zur vorbeugenden Risikominderung sehr eingeschränkt. Das Beispiel „Lipobay“ verdeutlicht dies. Leider hat die EMEA die Zulassungsprüfung durch die Einbeziehung von Surrogatkriterien und anderer Maßnahmen bis hin zum Nullniveau erleichtert und somit zugleich das gesamte Verfahren beschleunigt, so dass eine Sicherheitsüberprüfung schon zeitlich nicht mehr möglich ist. Außerdem wurden die Eingriffsmöglichkeiten der nationalen Sicherheitsbehörden bei den durch die EMEA zugelassenen Medikamenten entzogen. So dauert der formale Prozess der Marktrücknahme für die durch EMEA zugelassenen Medikamente 2 Jahre.

Die zunehmende Globalisierung aber auch die wachsende Zusammenarbeit der nationalen Behörden miteinander oder unter dem Dach supranationaler Einrichtungen wie der WHO führten zunehmend zu einem internationalen Austausch von Risikodaten bei Arzneimitteln. Zu diesem Zweck wurde eine Harmonisierung der Informationsinhalte, Prioritäten und Meldewege bestrebt. Diese Harmonisierungen führen jedoch nur zur Vereinfachung von Verwaltungsabläufen, nicht aber zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit.

23.8 ZENTRALE ERFASSUNG DER ARZNEIMITTELNEBENWIRKUNGEN

Die Erfassung der Arzneimittelnebenwirkungen soll eine wesentliche Stütze der Risikoabwehr darstellen. Dadurch können Warnungen ausgesprochen und gegebenenfalls Marktrücknahmen veranlasst werden. In Deutschland führten die zuständigen Bundesoberbehörden (PEI und BfArM) bis die Verabschiedung der AMG-Novelle (August 2004) zentrale Register für die Dokumentation unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Nach dem neuen Gesetz werden alle Sicherheitsrelevanten Daten in der Europäischen Zentraldatenbank (EudraCT) erfasst. Die Daten beruhen auf Meldungen aus der pharmazeutischen Industrie, der Arzneimittelkommission, der deutschen und internationalen Ärzteschaft und anderen Einrichtungen, die Arzneimittelnebenwirkungen erfassen.

Um aktive Risikoabwehr durchzuführen, müssen die Arzneimittelnebenwirkungen besser und lückenloser erfasst und ausgewertet werden. Zu diesem Zweck soll das Bewusstsein der Ärzte zu diesem Punkt geschärft werden. Insgesamt sollen

- ▶ die Meldungen durch Ärzte erleichtert werden,
- ▶ Klarheiten über Nebenwirkungen der Präparate, die gemeldet werden, geschaffen werden,
- ▶ Finanzielle Anreize für qualifizierte Meldungen geschaffen werden und
- ▶ Gesetzliche Rahmenbedingungen für Meldungen schwerwiegender Nebenwirkungen geschaffen werden.

23.9 ERFahrungen aus einer FDA-INSPEKTION

Vor jeder Inspektion sollte man darüber im Klaren sein, dass die Inspektion nicht dazu da ist, um Fehler festzustellen, sondern sie sucht Bestätigungen für die bereits durchgeführte Arbeit. Damit eine FDA-Inspektion reibungslos verläuft, sollten im Vorfeld einige Vorbereitungen getroffen werden. Alle an der Studie beteiligten Personen sollten während der Inspektion erreichbar sein. Außerdem müssen alle bereits archivierten CRF's, Prüfartzordner und Patientenkrankenblätter zur Einsicht bereitgestellt werden.

Vorstellungsrunde

Vor Beginn der Inspektion findet eine Vorstellungsrunde statt. An dieser Runde nehmen der Inspektor, der Investigator, Co-Investigator, Studienkoordinator, Apotheker und Vertreter des Sponsors (Monitor und Personen aus der Qualitätssicherungsabteilung) teil. Die Vorstellungsrunde kann eine halbe Stunde dauern.

Beschreibung des Studienablaufs im Prüfzentrum

Die Inspektion begann mit der Einsicht von den Studienunterlagen. Wir mussten erklären, wie wir die Patientendaten gesammelt haben und wie die ganze Studienprozedur in unserem Prüfzentrum erfolgte.

Rekrutierung der Patienten

Der Investigator erklärte den genauen Ablauf der Patientenrekrutierung. Jeder Patient wird in unserem Prüfzentrum auf einer multidisziplinären Tumorkonferenz besprochen. Kommt der Patient für eine klinische Prüfung in Frage, so wird er über diese aufgeklärt. Nach Aufklärung und Unterschreibung der Einverständniserklärung werden die studienspezifischen Untersuchungen eingeleitet. Durch folgende

Maßnahmen kann die Anzahl der in einer klinischen Prüfung aufgenommenen Patienten erhöht werden:

- ▶ Interdisziplinäre Bekanntmachung der klinischen Prüfungen im Prüfzentrum,
- ▶ Bekanntmachung der klinischen Prüfungen bei Hausärzten und Fachärzten,
- ▶ Bekanntmachung der klinischen Prüfungen im Internet und
- ▶ Anzeigen in Zeitungen.

Randomisierung der Patienten

Die Beanstandungen bei der Inspektion basierten auf den Prozeduren während der Randomisierung. Für mich bedeutete bis dahin die Randomisierung, dass wir die erforderlichen Einschluss- und Ausschlusskriterien überprüfen sollen. Sind die Einschlusskriterien erfüllt und die Ausschlusskriterien nicht zutreffend, so kann der Patient randomisiert werden. Mittlerweile wissen wir, dass alle Eingangsuntersuchungen vor der Randomisierung abgeschlossen sein sollten, auch wenn dies nicht direkt für die Randomisierung erforderlich ist.

Applikation der Studienmedikation

Die Applikation der Studienmedikation erfolgte durch Pflegepersonal in Anwesenheit des Studienkoordinators. Diese Abläufe wurden bei der Inspektion genau beschrieben.

Dokumentation der unerwünschten Ereignisse

Die unerwünschten Ereignisse wurden auf verschiedene Wege dokumentiert. Einerseits dokumentierten die Patienten alle Nebenwirkungen in einem bereitgestellten Tagebuch. Andererseits wurden sie bei jedem Besuch vor der Applikation der Studienmedikation nach bereits aufgetretenen Nebenwirkungen befragt.

Abgleich der Quelldaten und Patiententagebücher mit Angaben im CRF

Die Dokumentation aller Vorkommnisse und Untersuchungen im Krankenblatt ist der erste Schritt einer ordnungsgemäß durchgeführten Behandlung. Bei klinischen Prüfungen ist sicherzustellen, dass die Angaben aus dem Krankenblatt im CRF zu finden sind. Während der Inspektion wurde sehr viel Zeit für diesen Punkt investiert.

Abgleich der bei der FDA eingereichten Dokumente mit den Daten aus dem CRF

Ein sehr interessanter Punkt war der Vergleich von eingereichten Unterlagen mit dem Inhalt aus dem CRF. Es wurde sogar geprüft, ob die vom Zentrum gemeldeten SAE's auch bei den eingereichten Unterlagen zu finden sind.

Besichtigung der Apotheke

Während der Inspektion wurde die Apotheke besichtigt. Dabei wurden u. a. Fragen nach der Medikationslagerung, Medikationsausgabe und Medikationsrücknahme besprochen.

Abschlussgespräch

Am Ende des Besuchs wurden alle beteiligten Personen zu einem Abschlussgespräch eingeladen. Zuerst wurden wir gefragt, wie wir den Auditprozess empfunden haben. Wir waren und sind der Meinung: „Ein FDA-Audit ist ein interessanter Prozess, bei dem der Geprüfte aus der Vorgehensweise und Überprüfung viel lernen kann. Durch diesen Prozess haben wir einige Schwächen entdecken und beseitigen können.“

Auditbericht

Beim Abschlussgespräch wurde der Auditbericht vorgestellt. Nach der Vorstellung wurde der Investigator gebeten, zu den beanstandeten Punkten Stellung zu nehmen. Eine schriftliche Erklärung wurde zu einem späteren Zeitpunkt gefordert. Bei der Stellungnahme des Prüfzentrums sollte darauf eingegangen werden, wieso die Prozesse falsch bzw. unvollständig abgelaufen sind. Außerdem mussten die eingeleiteten Verbesserungsmaßnahmen erläutert werden.

Zusammenfassung der Inspektion

Zusammenfassend kann der Ablauf der Inspektion folgendermaßen beschrieben werden:

- ▶ Überprüfung der ordnungsgemäßen Unterschreibung von Patienteneinverständniserklärungen, die zusammen mit den Aufklärungsbögen eingeheftet sein sollen.
- ▶ Originaldatenvergleich: Besondere Beachtung fanden die Untersuchungen vor der Randomisierung. Es wurde sogar das Erstellungsdatum von Befunden mit dem Datum der Randomisierung verglichen. Große Beachtung fand unsere Handhabung mit den unerwünschten Ereignissen, die im Zeitraum der Studie stattgefunden hatten.
- ▶ Besichtigung der Krankenhausräume: Keine Besichtigung der Krankenhausräume mit Ausnahme der Apotheke fand statt. In der Apotheke wurde auf die Handhabung der Medikationslagerung, Herausgabe und Dokumentation geachtet.

24 Praktischer Ablauf der klinischen Prüfung

Mit der Durchführung einer klinischen Prüfung kann in einem Prüfzentrum erst begonnen werden, wenn alle benötigten Unterlagen vorliegen und der Initiierungsbesuch schon stattgefunden hat. Folgende Unterlagen müssen bei der Initiierung vorliegen:

- ▶ Vom Prüfarzt unterzeichneter Prüfplan,
- ▶ Positive Bewertung der zuständigen Ethikkommissionen,
- ▶ Genehmigung der klinischen Prüfung durch Bundesoberbehörde (BfArM/PEI),
- ▶ Anzeige der klinischen Prüfung bei den Überwachungsbehörden,
- ▶ Einwilligung der Krankenhausverwaltung,
- ▶ Unterzeichnung der Honorarvereinbarung,
- ▶ Lebensläufe von allen an der klinischen Prüfung beteiligten Personen (z. B. Prüfarzt, Apotheker, Studienkoordinator, Studienassistent),
- ▶ Vorliegen der Labornormwerte und Laborzertifikate,
- ▶ Vorlage vollständiger Studienunterlagen,
- ▶ Prüfmaterial und
- ▶ Prüfmedikation.

24.1 REKRUTIEREN VON PATIENTEN

Entscheidend für ein klinisches Prüfzentrum ist die Anzahl der gescreenten bzw. in die Studie eingebrachten Patienten. Bedingt durch schnelle Rekrutierung kann eine klinische Prüfung schneller zu Ende kommen. Betrachtet man eine Abteilung isoliert, so kann die Rekrutierung geeigneter Patienten viel Zeit in Anspruch nehmen. In der Praxis haben sich Prüfzentren mit interdisziplinärer Arbeitsweise bewährt, da sie höhere Patientenzahlen screenen bzw. in die klinischen Prüfungen einbringen können. Die Rekrutierung neuer Patienten/Probanden kann unterschiedlich gestaltet werden:

- ▶ durch interdisziplinäre Zusammenarbeit,
- ▶ durch Infobrief an z. B. niedergelassene Ärzte,
- ▶ durch Infobrief an Risikogruppen,
- ▶ durch Plakate,
- ▶ durch Zeitungsinserate,
- ▶ durch Internetseite,
- ▶ durch Intranetseite und
- ▶ durch Mundpropaganda der früher in den klinischen Prüfungen behandelten Patienten.

24.2 SCREENING

Screening dient zur Klarstellung, ob die Ein- und Ausschlusskriterien bei einem Patienten zutreffen. Fehlen beim Screening Untersuchungen, so können diese fehlenden Untersuchungen nicht einfach verordnet und durchgeführt werden, da die Patienten studienrelevante Untersuchungen extra zustimmen müssen. Deswegen muss der Patient durch den Prüfarzt zuerst aufgeklärt werden. Erteilt der Patient seine schriftliche Zustimmung für die Teilnahme an der klinischen Prüfung, so können die fehlenden studienspezifischen Untersuchungen durchgeführt werden. Leider kommt es immer wieder vor, dass die durchgeführte Diagnostik zu keinem Einschluss der Patienten in die klinische Prüfung führen kann. Um eine seelische Enttäuschung seitens der Patienten zu vermeiden, muss dieser Punkt bei der Aufklärung angesprochen werden. In einer Liste sollen alle gescreenten Patienten eingetragen werden. Dadurch kann das Prüfzentrum sein Potential und seine Aktivität im Rahmen der klinischen Prüfung unterstreichen.

24.3 AUFKLÄRUNG DER PATIENTEN

Die Patientenaufklärung und die Patienteneinverständniserklärung (§ 40 Absatz 1 Nr. 2 AMG) muss in schriftlicher Form vom Prüfarzt an die Patienten ausgehändigt werden. Die Patientenaufklärung ist eine ärztliche Aufgabe. Sie leistet einen wesentlichen Beitrag zur Selbstbestimmung der Patienten und dem Aufbau eines Vertrauensverhältnisses zwischen Patient und Arzt. Die Aufklärung der Patienten ist gesetzlich vorgeschrieben und zwingend erforderlich. Im Aufklärungsprozess sollten der Studienkoordinator und/oder anderes Studienpersonal miteinbezogen werden, da dieser Personenkreis im Laufe der Studiendurchführung einen ständigen Kontakt zum Patienten unterhält.

Von einer guten sachgemäß durchgeführten Aufklärung ist die Zustimmung oder Ablehnung des Patienten zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung abhängig. Mit seiner Unterschrift auf der Patienteneinverständniserklärung erklärt sich der Patient bereit, an der klinischen Prüfung teilzunehmen, den Anweisungen des Prüfarztes zu folgen und eventuelle Fragen zu beantworten, die ihm im Verlauf der klinischen Prüfung gestellt werden. Nach der Aufklärung sollte der Gegenstand der Aufklärung in den Patientenakten dokumentiert werden.

Während der mündlichen Aufklärung und durch die schriftlichen Dokumente sollen folgende Punkte besprochen werden:

- ▶ Forschungszweck der Studie und versuchsbedingte Aspekte,
- ▶ der Grund für die Durchführung dieser klinischen Prüfung,

- ▶ die Studienmedikation und die Wahrscheinlichkeit der zufälligen Zuteilung in einen Behandlungsarm,
- ▶ die Studienaktivitäten einschließlich aller invasiven Maßnahmen,
- ▶ die Verantwortungen des Studienteilnehmers,
- ▶ die vorhersehbaren Risiken und Unannehmlichkeiten für den Studienteilnehmer und eventuell seiner Nachkommen,
- ▶ mögliche Vorteile für den Studienteilnehmer (der Studienteilnehmer muss auf die Vorteile seiner Teilnahme angesprochen werden),
- ▶ vorhandene alternative Vorgehensweise oder Behandlungen, sowie deren mögliche Nutzen und Risiken,
- ▶ die Entschädigung und/oder mögliche Behandlung im Falle von studienbedingten Schäden (Versicherungsschutz),
- ▶ Höhe und Zahlungsmodus der anfallenden Kosten wie z. B. Fahrtkosten, soweit vorgesehen,
- ▶ Mögliche anfallende Kosten für den Studienteilnehmer,
- ▶ Freiwilligkeit der Teilnahme an der klinischen Prüfung,
- ▶ Verfahren bei Einwilligungswiderruf,
- ▶ Kein Nachteil durch die Ablehnung einer Teilnahme,
- ▶ Kein Nachteil durch Widerruf der Einwilligung und Möglichkeit eines Widerrufs zu jedem Zeitpunkt,
- ▶ Vertrauliche Einsicht der Patientendaten durch Monitor(e), Auditor(e) und Behörden (im Rahmen der nationalen Gesetze und Regelungen) zum Zweck der Überprüfung der Studienprozeduren und des Datenzugangs,
- ▶ Vertrauliche Behandlung der personenbezogenen Daten im Rahmen der nationalen Gesetze und Regelungen,
- ▶ Keine erkennbare Identität der Studienteilnehmer durch Publikation der Studienergebnisse,
- ▶ Umgehende Benachrichtigung des Studienteilnehmers oder seines gesetzlichen Vertreters über neue Erkenntnisse, welche die Entscheidung über die weitere Teilnahme an der Studie beeinflussen könnten,
- ▶ Kontaktadresse für die Meldung eines möglichen Anspruches, der im Zusammenhang mit studienbedingten Maßnahmen stehen könnte,
- ▶ Mögliche Umstände oder Gründe für einen Abbruch der Studie für den Teilnehmer,
- ▶ die voraussichtliche Dauer der Studienteilnahme und
- ▶ die ungefähre Anzahl der an der Studie teilnehmenden Personen.

24.4 PRAKTISCHER ABLAUF

Nach der Identifikation eines geeigneten Patienten werden die einzelnen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Um jeglichen Fehler zu vermeiden, sollten folgende Punkte nacheinander durchgeführt bzw. überprüft werden.

- ▶ Überprüfung der Patienteneinverständniserklärung:
 - Ob die aktuelle Version benutzt worden ist,
 - Ob der Patient die Einwilligungserklärung eigenhändig unterschrieben und datiert hat,
 - Ob der Patient eine Kopie der unterschriebenen Erklärung erhalten hat und
 - Sicherstellung der unterschriebenen Patienteneinverständniserklärung, um ein späteres Wiederfinden zu erleichtern.
- ▶ Überprüfung der Screening Untersuchungen:
 - Ob sie vollständig durchgeführt sind und die entsprechenden Befunde vorliegen,
 - Ob sie im vorgesehenen Zeitfenster durchgeführt worden sind,
 - Ob die Ergebnisse der Untersuchungen den Anforderungen der Studie gerecht werden (Ein- und Ausschlusskriterien) und
 - Dass alle Untersuchungen vor der Randomisierung bzw. dem Beginn der Therapie vorliegen müssen.
- ▶ Erstellung eines Therapieplans für jeden Patienten oder für alle Studienteilnehmer z. B.

	<i>Name, Vorname Geburtsdatum</i>	<i>Name, Vorname Geburtsdatum</i>	Untersuchungen, die durchgeführt werden müssen!
	<i>Behandlungsarm</i>	<i>Behandlungsarm</i>	
Beginn der Therapie	dd.mm.jj		
2. Therapie	dd.mm.jj		z. B. Blutbild
3. Therapie	dd.mm.jj		z. B. Blutbild
Restaging	dd.mm.jj		z. B. Blutbild, Blutchemie, EKG, Rö-Thorax

- ▶ Dokumentation der Studienteilnahme im Arztbrief:
 - Angabe der Studiennummer,
 - Studienarm und
 - Datum der Einverständniserklärung und Therapiebeginn.
- ▶ Überprüfung der Studienanforderungen zu jedem Zyklus.

- ▶ Informierung der Patienten zu anstehenden Untersuchungen bzw. Vorgehensweise:
 - Da gut Informierte Patienten mitdenken und
 - Da Informierte Patienten einen großen Beitrag zur Fehlervermeidung leisten können.

24.5 AE-ERHEBUNG

Die Patienten sollen informiert werden, dass die Erfassung der unerwünschten Ereignisse eine große Rolle für die Sicherheit der zugelassenen Medikamente spielt. Aus diesem Grund sollen sie um ihre aktive Mitwirkung gebeten werden. Sie können die aufgetretenen Ereignisse in einem Behandlungspass dokumentieren. Diese Daten können bei jedem Besuch von Studienpersonal eingesehen und gegebenenfalls Kopien erstellt werden. Außerdem sollten die Patienten zu jedem Besuch gefragt werden, ob irgendwelche unerwünschten Ereignisse in der zurückliegenden Zeit eingetreten sind.

24.6 BEGLEITMEDIKATION

Entsprechend der Dokumentation unerwünschten Ereignisse sollten die Patienten gebeten werden, eine Dokumentation über die eingenommenen Medikamente zu machen. Die geeignete Form zu diesem Zweck stellt der Patientenpass dar, da er nicht studienspezifisch ist. Immerhin besteht die Möglichkeit, dass der Patient an mehreren aufeinander folgenden Studien teilnimmt.

24.7 PATIENTENAKTEN

Untersuchungen bzw. Ereignisse, die während der aktiven Studienzeit und in der Nachbeobachtungsphase (Follow-up Phase) auftreten bzw. durchgeführt werden, kann man erst verwerten, wenn diese in den Patientenakten dokumentiert worden sind. Die Erhebungen müssen ein Urteil über den Gesundheitszustand vor und während der klinischen Prüfung im Einzelfall erlauben. Die erhobenen Daten sollen zum Monitoringszweck schnell verfügbar sein. In der Praxis hat sich bewährt, in Absprache mit dem Archiv die studienrelevanten Dokumente zu Studienpatienten während der aktiven Studienzeit direkt im Studiensekretariat aufzubewahren. Die Vorteile dieser Vorgehensweise sind u. a.:

- ▶ Archivpersonal ist nicht mehr ständig mit dem Raussuchen und Einsortieren studienrelevanter Dokumente beschäftigt,
- ▶ Informationsweiterleitung an Archiv über den Verbleib der Patientendokumente,

- ▶ Die Patientendokumente können nach jedem Patientenbesuch im Prüfzentrum auf Vollständigkeit überprüft werden,
- ▶ Die Patientendokumente liegen während der Dokumentation und Monitoring vollständig vor,
- ▶ Die Patientendokumente sind jederzeit für das Studienpersonal zugänglich und
- ▶ Vermeidung von Stress im Rahmen des Monitoring, da Ausfindigmachen der fehlenden Unterlagen ein großes Problem darstellen kann.

Im Computerzeitalter werden viele Befunde zu den Patienten in elektronischer Form archiviert. Die so gespeicherten Daten müssen gegen Verlust und Beschädigung geschützt werden. Aufzeichnungen auf elektronischen Datenträgern bedürfen besonderer Sicherungs- und Schutzmaßnahmen. Um Veränderungen, Vernichtungen oder unrechtmäßige Verwendungen zu verhindern, sollte der Zugriff auf elektronische Daten nur durch autorisierte Personen erfolgen und dokumentiert werden. Ein Computerausdruck muss unterschrieben sein, damit der Befund als Original gilt. Verhindern jedoch die EDV-Systeme die unautorisierte Veränderung der Befunde in der Datenbank, so sind solche Computerausdrucke ohne Unterschrift gültig. Vorausgesetzt, dass jeder autorisierte Zugriff auch dokumentiert wird.

24.8 QUERIES/DISCREPANCIES/RÜCKFRAGEN

Stehen offene Fragen zu bereits erhobenen Daten für Datenmanagement aus, so werden diese in Form von „Queries“ an Prüfarzte gestellt. Die offenen Fragen können aus unvollständig ausgefüllten CRFs oder aus Widersprüchen resultieren, die durch CRF – Eintragungen entstehen. Z. B. wird das Enddatum von einer Nebenwirkung nicht als „ongoing“ oder beendet gekennzeichnet, so kann es zu der Frage kommen, ob diese Nebenwirkung noch besteht oder bereits beendet ist.

24.9 WAIVER

Waiver sind Genehmigungen des Sponsors einen Patienten in die Studie einzuschließen, der nicht alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt. Dieser Waiver muss schriftlich vor Einschluss in die Studie beim Sponsor eingeholt werden.

Beispiel 1. In der aktuellen Fassung der Studie ist eine Vortherapie mit Hormonen nicht erlaubt. Nach dem neuen Amendment ist jedoch eine Vortherapie mit Hormonen erlaubt. Da jede Veränderung des Prüfplans erst nach Zustimmung der Ethikkommission ihre Gültigkeit gewinnt, kann der Einschluss von Patienten bis

zur Zustimmung der Ethikkommission mittels eines Waiver erfolgen. Der Prüfarzt bittet die Studienzentrale um ihre schriftliche Zustimmung für die Patientenaufnahme in die Studie. Wird die Zustimmung erteilt, so bezeichnet man diese schriftliche Zustimmung als Waiver.

Beispiel 2. Einschlusskriterium Alter < 70 Jahre. Der Patient zählt jedoch 71 Jahre, ist aber in einem biologisch jungen Zustand. Alle weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind gegeben. In diesem Fall kann der Sponsor um eine Genehmigung zum Einschluss gebeten werden.

Waiver müssen zur Beweissicherung im Prüfartzordner aufbewahrt werden!

24.10 AUSWERTUNG DER DATEN

Die Planung und Ausführung der statistischen Analyse jeder klinischen Prüfung muss durch einen namentlich benannten erfahrenen Biometriker/Statistiker durchgeführt werden. Der Biometriker /Statistiker muss die Integrität der erhobenen Daten während der Datenauswertung und -erhebung sicherstellen. Die wissenschaftliche Integrität einer klinischen Prüfung kann nur durch biometrische Expertise vor Beginn und während des gesamten Studienablaufs gewährleistet werden. Die Glaubwürdigkeit der erhobenen Daten liegt in erster Linie von der Planung der Studie. Die Art der statistischen Analyse muss im Prüfplan beschrieben worden sein. Die späteren Abweichungen von dieser Planung müssen beschrieben und im Endbericht gerechtfertigt werden. Die Möglichkeit und die Umstände einer Zwischenauswertung müssen im Prüfplan aufgeführt sein.

24.11 KRITERIENVERLETZUNG

Durch Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien wird die Grundgesamtheit bzw. Stichprobe der klinischen Prüfung festgelegt. Wenn ein oder mehrere Kriterien, welche den Verlauf der Studie beeinflussen, für einen eingebrachten Probanden nicht erfüllt sind, muss die Therapie bei diesem Probanden abgebrochen werden. In diesem Fall muss die Therapie außerhalb der klinischen Prüfung weitergeführt werden. Solche Probanden werden als „drop out“ bezeichnet.

25 Prüfzentrum

Die Möglichkeiten und Struktur eines Prüfzentrums sind für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung entscheidend. Neben der ordnungsgemäßen Durchführung ist die hohe Anzahl der in die Studie aufgenommenen Patienten sehr wichtig. Zu diesen Zwecken soll das Prüfzentrum über angemessene Personalressource, apparative Möglichkeiten und andere Möglichkeiten (Konzepte zur Patientenrekrutierung, Intranetdarstellung der Studienunterlagen) verfügen.

Vor Beginn der klinischen Prüfung soll das Prüfzentrum bestimmte Voraussetzungen nachweisen u. a.:

- ▶ die Anzahl und Qualifikation der Mitarbeiter,
- ▶ Infrastruktur (studienbezogene Geräte und Räumlichkeiten),
- ▶ Verfügbarkeit/ Erfahrung/Krankenhausanbindung (bei Praxen) in der Notfallversorgung,
- ▶ Praxisausrichtung (z. B. Praxis-Schwerpunkte, Patientenzahl),
- ▶ Qualitätszertifikate und
- ▶ Erfahrung mit Inspektionen (Audit).

25.1 PERSONALRESSOURCEN

Verfügt das Studienpersonal über ausreichende Erfahrung und Wissen für die Durchführung der klinischen Prüfung, so lassen sich die Protokollverletzungen minimieren und die Anzahl der rekrutierten Patienten erhöhen. Neben den erfahrenen Prüfärzten soll das Prüfzentrum über Studienkoordinator und Studienassistenten (Study nurse) verfügen.

25.2 APPARATIVE MÖGLICHKEITEN

Die Mindestausstattung eines Prüfzentrums ist die Verfügbarkeit von apparativen Möglichkeiten zur Bearbeitung und Lagerung von biologischem Material. Außerdem soll das Prüfzentrum möglichst über folgende Möglichkeiten verfügen:

- ▶ Computer mit Internetanbindung,
- ▶ Faxgerät,
- ▶ Medikamentenkühlschrank mit Temperaturschreiber,
- ▶ Medikamentenschrank mit Temperaturschreiber
- ▶ Zentrifugen und
- ▶ -20° C Gefrierschrank.

25.3 RÄUMLICHE AUSSTATTUNG

Räumliche Ausstattung eines Prüfzentrums ist nicht nur die Verfügbarkeit der Behandlungsräume, sondern Räumlichkeiten für das Monitoring und Archivierung der Studienunterlagen.

25.4 KLINISCHE STUDIEN IM INTRANET

Optimale Durchführung klinischer Prüfungen in einem Prüfzentrum erfordert ausgeklügelte Informationspolitik. Im Zeitalter des Internets und Intranets bietet sich die Webfunktionalität als ein geeignetes Werkzeug an, um gezielt Informationen im klinischen Prüfzentrum verfügbar zu machen.

In diesem Bereich können neben den Informationen zu den im Prüfzentrum durchgeführten klinischen Prüfungen, Chemopläne für standardisiertes Arbeiten, Empfehlungen zu Nachsorgeuntersuchungen und weitere Informationen zur Verfügung gestellt werden. Der Vorteil dieser Informationspolitik ist:

- ▶ schnelle Informationsvermittlung an alle beteiligten Personen,
- ▶ sofortige Aktualisierung aller Veränderungen und
- ▶ gleiche Vorgehensweise durch alle Teammitglieder.

Um die Informationsvermittlung übersichtlich zu gestalten, sollte die Startseite eine Einteilung nach den Organen beinhalten. Diese Vorgehensweise sichert den schnellen Zugriff zur gewünschten Information. Im zweiten Schritt sollten die Studien wie im Falle des Bronchialkarzinoms in „Kleinzeller“ und „Nicht-Kleinzeller“ unterteilt werden. Im Falle des Brustkarzinoms sollte die Einteilung nach „Adjuvant“, „Neoadjuvant“ und „Palliativ“ erfolgen. Im nächsten Schritt sollen die weiteren Unterteilungen vorgenommen werden.

26 Fördernde Institutionen bei der Durchführung klinischer Prüfungen

Die Durchführung klinischer Prüfungen erfordert hohe personelle und finanzielle Anforderungen. In der Regel werden klinische Prüfungen entweder durch Pharmaunternehmen oder Netzwerke von Ärzten konzipiert. Ziel der Netzwerke ist die Erstellung von Behandlungskonzepten mit zugelassenen Medikamenten, die auf der Grundlage der Erfahrungen der zusammengeschlossenen Ärzte basieren. Weiterhin soll die Optimierung der Behandlungskonzepte durch die systematische Auswertung der Erfahrungen erreicht werden. So können wichtige Fortschritte in der medizinischen Behandlung erzielt werden. Besonders erwähnenswert sind die klinischen Prüfungen im Bereich der akuten und chronischen Leukämien sowie Hodgkin. Durch diese Therapieoptimierungsstudien wird die Weiterentwicklung der Krebsmedizin sichergestellt. Weiterhin dienen solche klinischen Prüfungen der Schaffung Qualitätssichernder Maßnahmen und Transparenz. Aus vielen Beobachtungen geht hervor, dass die im Rahmen der klinischen Prüfungen behandelten Patienten eine bessere und effektivere Behandlung erhalten.

26.1 DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT (DFG)

Seit 1987 fördert die DFG die klinische Forschung durch das Programm der „klinischen Forschergruppe“. Dabei verpflichten sich die aufgenommenen Hochschulen die Forschergruppe nach Ablauf von sechs Jahren zu institutionalisieren und die Kosten in ihren Haushalt zu übernehmen. Die klinischen Forschergruppen und die interdisziplinären Zentren stellen die strukturwirksamsten Maßnahmen der DFG in den vergangenen Jahren dar. Die DFG begutachtet Anträge der medizinischen Fakultäten. Sie finanziert jedoch nur ein Drittel der zur Bewilligung vorgeschlagenen Mittel.

26.2 DEUTSCHE KREBSHILFE

Mildred Scheel Stiftung als ein Teil der Deutschen Krebshilfe fördert innovative Forschungsvorhaben zur Krebsentstehung, -verhütung, -verbreitung, -erkennung und -bekämpfung sowie klinisch orientierte, experimentell-theoretische Forschungsprojekte. Die Projekte sind u. a. im Bereich der Therapieforschung und -entwicklung neuartiger Substanzen sowie zellbiologischer und klinischer Grundlagen autologer Transplantationen in der Behandlung maligner Prozesse. Die deutsche Krebshilfe engagiert sich auf dem Gebiet der multizentrischen Therapiestudien bei Krebserkrankungen im Erwachsenenalter. Fast alle in Deutschland laufenden Therapiestudien in der pädiatrischen Onkologie werden von der Deutschen Krebshilfe gefördert.

26.3 DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT

Die Deutsche Krebsgesellschaft ist die älteste onkologische Fachgesellschaft in Deutschland. Sie ist eine gesundheitspolitische Institution, die ihren Einfluss in der Gremienarbeit mit Politikern, Fachgesellschaften, Leistungs- und Produktanbietern auf dem Gesundheitsmarkt sowie für Patienten geltend macht. Zur Unterstützung der klinischen Prüfungen wurde das Studienhaus Onkologie gegründet, in dem alle Kooperationen im Bereich klinischer Prüfungen zusammenlaufen. An den gemeinsamen Zielen wirken die klinisch wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaften, die Fördermitglieder der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., die Deutsche Krebshilfe e.V., die Bundesministerien für Bildung und Forschung sowie Gesundheit und die Krankenkassen mit. Das Studienhaus Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft umfasst verschiedene Projekte zur Qualitätssicherung von klinischen Prüfungen. Außerdem werden Skizzen von Prüfplänen klinischer Prüfungen bewertet. Dadurch wird die Begutachtung der Prüfpläne vereinfacht und beschleunigt.

26.4 EORTC

Im Jahr 1976 wurde EORTC in Belgien gegründet. Seitdem nutzen viele Forschergruppen die Unterstützung der EORTC u. a. bei der Durchführung klinischer Prüfungen. Im Jahr 2000 erhielt EORTC finanzielle Unterstützung von „Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro“, „Cancer Research Campaign (UK)“, „Danish Cancer Society“, „Deutsche Krebshilfe E.V.“, „Hong Kong Cancer Fund“, „Imperial Cancer Research Fund (UK)“, „Nederlandse Kankerbestrijding“, „Ligue Nationale Contre le Cancer (France)“, „Liga Portuguesa Contra o Cancro“, „Norwegian Cancer Society“, „Schweizerische Krebsliga“ und „Swedish Cancer Society“. EU unterstützte EORTC zwischen 1986 und 1990 für die Koordinierung von hochqualitativen klinischen Prüfungen im Bereich Onkologie und Aufbau von Qualitätssichernden Maßnahmen. Seit einiger Zeit unterstützt die EU-Kommission andere innovative Forschungsprogramme der EORTC u. a. Lebensqualitätsbestimmungen bei Krebspatienten. Entsprechend der Tumorerkrankung stellt die EORTC verschiedene Lebensqualitätbögen zu Forschungszwecken zur Verfügung. Außerdem koordiniert und konzipiert die EORTC die Durchführung klinischer Prüfungen. Im Jahr 2000 wurden 6509 neue Patienten in EORTC-Studien aufgenommen.

26.5 KRANKENKASSEN

Die Beteiligung der Krankenkassen an klinische Prüfungen ist durch die entsprechenden Ausführungen im Gesundheitsstrukturgesetz, im Krankenhausfinanzierungsgesetz und im 5. Sozialgesetzbuch (SGB) eingeschränkt. Um eine Beteiligung

der Krankenkassen an klinische Prüfungen zu ermöglichen, müssen die gesetzlichen Grundlagen geändert werden.

Nach § 8 Absatz 1 Satz 2 des Krankenhausentgeltgesetzes ist bei Patienten, die im Rahmen einer klinischen Prüfung behandelt werden, der Versorgungsanteil mit den normalen Entgelten für die allgemeinen Krankenhausleistungen zu vergüten. Mehrkosten in Folge der klinischen Prüfung sind über Finanzmittel für Forschung und Lehre oder Drittmittel zu finanzieren. Das Bundessozialgericht hat in seinem Urteil vom 22. Juli 2004 (B 3 KR 21/03 R, GesR 2004, 535 = ZfS 2004, 280 = SGB 2004, 549) grundsätzliche Feststellungen zu klinischen Prüfungen mit nicht zugelassenen Arzneimitteln im Rahmen stationärer Krankenhausbehandlungen im Hinblick auf die Erstattungsfähigkeit in der gesetzlichen Krankenversicherung getroffen. Danach ist die stationäre Krankenhausbehandlung eines Versicherten nicht von der GKV zu vergüten, solange sie der klinischen Prüfung eines nicht zugelassenen Arzneimittels dient, ohne dass es darauf ankommt, ob die Arzneimittelstudie dabei im Vordergrund der Behandlung steht oder nicht. Diese Auffassung würde im Ergebnis dazu führen, dass generell bei klinischen Prüfungen mit nicht zugelassenen Arzneimitteln die Vergütung des Versorgungsanteils mit den normalen Entgelten für die allgemeinen Krankenhausleistungen ausgeschlossen wäre. Sie widerspricht damit der vom Gesetzgeber getroffenen Sonderregelung zur Finanzierung des Versorgungsanteils bei klinischen Prüfungen im stationären Bereich in § 8 Absatz 1 Satz 2 des Krankenhausentgeltgesetzes. Durch die gesetzliche Klarstellung wird die weitere Finanzierung des Versorgungsanteils durch die Krankenkassen auch bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln im Rahmen akutstationärer Behandlung sichergestellt, wie dies auch gewollt war. Sie steht im Einklang mit § 17 Absatz 3 Nr. 1 und § 2 Nr. 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. Danach sind in den Entgelten für stationäre Leistungen des Krankenhauses Kosten für wissenschaftliche Forschung und Lehre, die über den normalen Krankenhausbetrieb hinausgehen, nicht zu berücksichtigen. Diese Regelung bedeutet im Umkehrschluss, dass auch bei Einbeziehung eines Patienten in ein wissenschaftliches Forschungsvorhaben alle Kosten, die normalerweise zur Versorgung des Patienten erforderlich werden, pflegesatzfähig sind, also nur die forschungsbedingten Mehrkosten ausgenommen sind. Die Klarstellung in § 8 Absatz 1 Satz 2 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes zu klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln im Rahmen stationärer Krankenhausbehandlungen gewährleistet somit, dass der Versorgungsanteil auch bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln durch die Krankenkassen vergütet wird. Dies gilt freilich nur, wenn und solange der Patient ohnehin stationär versorgt werden muss; dies wäre beispielsweise nicht der Fall, wenn die medizinische Betreuung des Patienten ohne die Beteiligung an der Arzneimittelstudie

ambulant erfolgen könnte. Für klinische Prüfungen in Krankenhäusern, die nach § 17 Absatz 1 Satz 1 zweiter Halbsatz des Krankenhausfinanzierungsgesetzes nicht in das Fallpauschalensystem (DRG-Vergütungssystem) einbezogen sind, wird klar gestellt, dass auch bei Patienten, die im Rahmen einer klinischen Studie in diesen Krankenhäusern akutstationär behandelt werden, der so genannte Versorgungsanteil mit den normalen Entgelten für die allgemeinen Krankenhausleistungen vergütet wird. Nicht in das DRG-Vergütungssystem einbezogen sind stationäre und teilstationäre Einrichtungen der Erwachsenen- sowie der Kinder- und Jugendpsychiatrie (psychiatrische Krankenhäuser und Abteilungen an Allgemeinkrankenhäusern) sowie Einrichtungen für Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin. Die voll- und teilstationären Leistungen dieser Einrichtungen werden nicht nach dem Krankenhausentgeltgesetz, sondern nach der Bundespflegesatzverordnung (§ 10) vergütet. Es besteht aber kein Grund, diese Einrichtungen im Hinblick auf die Finanzierung des Versorgungsanteils im Falle der Durchführung von klinischen Prüfungen anders als die DRG-Krankenhäuser zu behandeln.

27 Designs der klinischen Prüfungen

Klinische Prüfungen werden mit verschiedenen Designs durchgeführt. Durch das Studiendesign versucht man, eine möglichst eindeutige Antwort zu erzwingen. Dies geschieht durch möglichst genaue Definition aller Parameter.

Beispiel: Im Rahmen einer klinischen Prüfung soll die Frage beantwortet werden, welche von beiden schmerzlindernden Substanzen A und B beim gleichen Effekt weniger gastrointestinale Ulcera hervorruft. Dazu ist es sinnvoll, die Patienten nach dem Zufallsprinzip einer Behandlung mit der Substanz A oder B zuzuteilen. Merkmale, die in den beiden Gruppen gleich vorkommen sollen, sind Alter, Geschlecht, Rasse, Rauchgewohnheit, Vorbehandlung und Krankheit, um nur einige zu nennen. Hinzu kommen Ausschlusskriterien wie: Hypertonie, Diabetes und andere Medikamente. Aus dieser Auflistung ist es leicht zu erkennen, dass es sich um eine hoch selektierte Gruppe von Patienten handelt. Trotzdem sind zahlreiche Faktoren unberücksichtigt geblieben, die durchaus auf die Ergebnisse Einfluss haben können, wie z. B. Ess- und Trinkgewohnheiten, Alkoholkonsum, psychischer Stress und zahlreiche weitere Faktoren. Trotz weitgehender Kontrollen bleibt immer die Möglichkeit, dass eine ungleiche Verteilung des Risikos auf die beiden Gruppen stattgefunden hat. Dadurch kann eine falsche Schlussfolgerung gezogen werden. Trotzdem bleibt die Frage offen, ob die Ergebnisse einer solchen Studie an hochgradig selektierten Patienten für die später zu behandelnden Patienten repräsentativ sind.

Je nach Fragestellung wird das Design der klinischen Prüfung gewählt. Das Design der klinischen Prüfungen kann aus einer Mischung folgender Merkmale zusammengesetzt sein:

- ▶ Placebokontrollierte Studien.
- ▶ Epidemiologische Studien.
- ▶ Verblindete Studien:
 - Einfachblinde Studien und
 - Zweifachblinde Studien.
- ▶ Offene Studien.
- ▶ Cross-Over Design.
- ▶ Parallel Design.
- ▶ Sequentiell-Design.
- ▶ Randomisierte Studien.
- ▶ Prospektiv.
- ▶ Retrospektiv.

Neben den oben genannten Designs gibt es auch noch folgende statistische Studiendesigns:

- ▶ Single Fixed Sample:
 - Keine Zwischenauswertungen werden vorgenommen.
 - Fallzahl der Studie ist von Anfang an fest.
- ▶ Gruppen-Sequentiell:
 - Zwischenauswertungen sind von Anfang an geplant.
 - Die geplanten Zwischenauswertungen erfolgen erst nach dem Erreichen einer bestimmten Patientenzahl.
 - Die Ergebnisse der Zwischenauswertungen können das Ende der Studie bedeuten.
- ▶ Adaptiv-Sequentiell:
 - Zwischenauswertungen sind von Anfang an geplant.
 - Die Anzahl der Zwischenauswertungen werden am Anfang festgelegt.
 - Die erste geplante Zwischenauswertung erfolgt nach dem Erreichen einer bestimmten Patientenzahl.
 - Auf der Basis der Ergebnisse der ersten Zwischenauswertung werden die weiteren Zwischenauswertungen Fallzahl adaptiert durchgeführt.
 - Fallzahlanpassung ist jede Zeit möglich.
 - Vorzeitiges Stoppen der Studie ist jede Zeit nach Erreichen des gewünschten Ergebnisses möglich.

27.1 PLACEBOKONTROLLIERTE STUDIEN

Die Durchführung placebokontrollierter Studien ist notwendig, wenn eine gesicherte Therapiealternative als Vergleichsarm fehlt. Ist eine gesicherte Therapiealternative vorhanden, kann eine placebokontrollierte Studie unter folgenden Gesichtspunkten akzeptabel sein:

- ▶ wenn die Beurteilung einer prophylaktischen, diagnostischen oder therapeutischen Methode aus zwingenden und wissenschaftlich fundierten Gründen notwendig und aus ethischer Sicht vertretbar ist.
- ▶ wenn die Patienten mit der Placebothherapie keinem zusätzlichen Risiko schwerwiegender oder irreversibler Schädigung ausgesetzt sind. Außerdem soll die Placeboanwendung nur bei einer sog. „minor condition“ untersucht werden.

Placebokontrollierte Studien werden meistens Doppelt- oder eventuell Einfachblind durchgeführt.

27.2 EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN

Epidemiologische Studien überprüfen das Auftreten und die Verteilung von Krankheiten, sowie deren Ursachen und Risikofaktoren in der Bevölkerung. Epidemiologische Studien können folgendermaßen durchgeführt werden:

- ▶ Retrospektiv
- ▶ Prospektiv

27.3 OFFENE STUDIEN

Bei den offenen Studien wissen sowohl der Patient als auch der behandelnde Arzt, welche zu prüfenden Therapien der Patient erhält.

27.4 VERBLINDETE STUDIEN

Um die statistische Aussagekraft der Studien zu erhöhen, werden die Studien als einfachblinde oder zweifachblinde Studien durchgeführt. Man unterscheidet zwei verschiedene Formen der Verblindung:

- ▶ Einfachblind: Bei der einfachblinden Studie weiß der Patient, dass er eine von beiden Therapien A oder B erhält. Aber er weiß nicht, welche von beiden. Da jedoch der Arzt die verabreichte Therapieform kennt, nennt man sie einfachblind.
- ▶ Zweifachblind: Bei den zweifachblinden Studien wissen weder der Patient noch der Arzt, welche von beiden Therapien verabreicht wird. In diesem Fall weiß es nur der Sponsor der klinischen Studie. Die Information über die Form der Therapie wird in einem Umschlag im Prüfarztordner aufbewahrt. In einer Notfallsituation darf der Umschlag geöffnet werden. Sonst wird diese Information erst kurz vor der Auswertung bekannt gegeben. Meistens wird die Medikation mit einer speziellen Medikationsnummer dem Patienten durch Randomisierung zugeordnet.

27.5 CROSS-OVER DESIGN

Wenn der Patient im Rahmen der klinischen Studie alle Therapien zeitlich hintereinander erhält, so spricht man von cross-over Design. Dabei wird die Reihenfolge der Therapien durch Randomisierung festgelegt. Außerdem ist jeder Patient seine eigene Kontrolle.

27.6 PARALLEL-DESIGN

Während eine Gruppe von Patienten die neue Therapie/Medikation erhält, erhält die andere Gruppe die bekannte Therapie/Medikation.

27.7 SEQUENTIELLES DESIGN

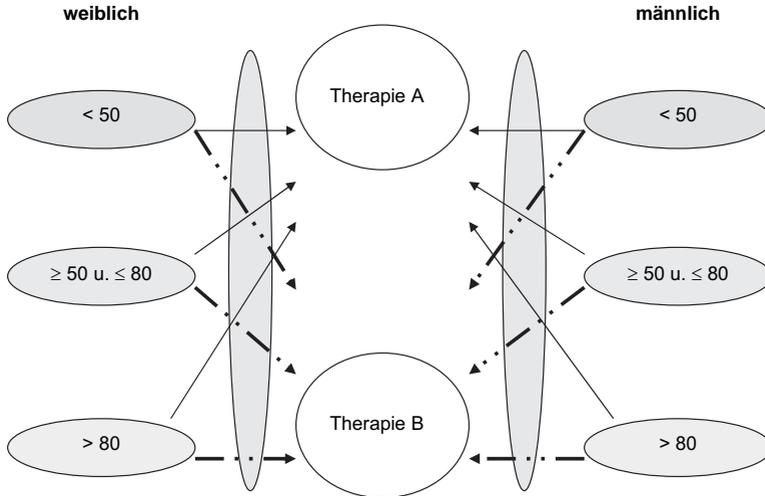
Bei sequentiellen Studien wird genau im Studienprotokoll festgelegt, bei welcher Zahl der Patienten und wann eine Auswertung stattfinden soll. Ist das Ziel der Studie frühzeitig erreicht, so wird sie abgebrochen.

27.8 RANDOMISIERUNG

Randomisierung dient der Zuweisung eines Patienten in einem Studienarm nach dem Zufallsprinzip. Dabei ist zu berücksichtigen, dass jeder Patient die gleiche Chance für die Zuweisung in die einzelnen Studienarme haben muss. Verschiedene Verfahren werden zu diesem Zweck eingesetzt:

- ▶ Einfache Zufallsstichprobe.
- ▶ Geschichtete Zufallsstichprobe.
- ▶ Klumpenstichprobe.
- ▶ Mehrstufige Auswahlverfahren.

Im einfachsten Fall könnte man für jeden Patienten eine Münze werfen und je nach Ergebnis den einen oder den anderen Studienarm auswählen. Z.B. wird bei einer zweiarmligen Therapie mit eineiigen Zwillingen ein Zwilling der einen Gruppe, der andere Zwilling der anderen Gruppe zugeteilt. In der Praxis wird jedoch mehr Aufwand betrieben. Aus statistischen Gründen werden die Studienarme gleich viele Patienten enthalten oder einem in Studienprotokoll festgelegten Verhältnis entsprechen. Da es in klinischen Studien in der Regel um den Vergleich zwischen verschiedenen Therapieformen und nicht um Placeboeffekte geht und tatsächlich unbekannt ist, welche Therapieform überlegen ist, ist ein randomisiertes Zuteilungsverfahren ethisch und juristisch vertretbar. Die randomisierte Studie ist das effektivste Verfahren der klinischen Therapieprüfung. Sie ist in der Lage, bei ausreichender Fallzahl auch geringfügige Wirksamkeitsunterschiede aufzuzeigen. Als Vorbereitung der Randomisierung werden zuerst Blöcke bzw. Schichten gebildet. Die gebildeten Blöcke werden dann mit einem startzahlabhängigen Zufallszahlengenerator verteilt. Dadurch wird einerseits die Reproduzierbarkeit gewährleistet. Andererseits werden größere Ungleichverteilungen der Gruppengröße vermieden.



Beispiel. In einer zweiarmligen Studie sind für die Therapie das Geschlecht (männlich, weiblich) und Körpergewicht (< 50 kg; $50 \geq$ und ≤ 80 kg; > 80 kg) wichtig. Die Blöcke werden nach einer von den beiden Variablen gebildet. Dadurch wird gewährleistet, dass je nach Geschlecht und Gewicht die gleiche Anzahl der Personen zufällig der Therapie A oder B zugeteilt werden.

27.9 RETROSPEKTIV

Retrospektive Erhebungen sind rückwirkende Untersuchungen auf bestimmte Faktoren. Bei retrospektiven Erhebungen werden die benötigten Daten aus früheren Patientenakten erhoben. Einerseits sind diese Erhebungen wegen des geringen zeitlichen und finanziellen Aufwands von großem Vorteil. Andererseits ist die Aussagekraft dieser Erhebungen sehr eingeschränkt, da viele interessierende Einflussfaktoren entweder gar nicht oder mangelhaft erhoben wurden. Retrospektive Erhebungen finden in den klinischen Studien der Phase IV eine Verwendung.

27.10 PROSPEKTIV

Prospektive Erhebungen erfolgen als begleitende Beobachtungen während eines vorgegebenen Zeitraums. Um gesicherte wissenschaftliche Erkenntnisse zu gewinnen, werden prospektive Studien durchgeführt. Ihre Bedeutung ist enorm, da nationale (Arzneimittelgesetze) sowie internationale Gesetze und Richtlinien hohe Standards für den Wirksamkeitsnachweis von Arzneimitteln vorschreiben.

28 Biometrische Planung und Auswertung klinischer Prüfungen

Das Studiendesign und die zu verwendenden statistischen Methoden hängen stark voneinander ab. Werden Studien nicht unter statistischen Gesichtspunkten geplant, können diese auch nicht mit statistischen Methoden analysiert werden. Das Ergebnis einer klinischen Studie soll nicht nur für die untersuchten Gruppen gelten, sondern auch für die Grundgesamtheit. Aus diesem Grund sollen statistische Methoden bei der Versuchsplanung klinischer Studien gut beachtet werden. Außerdem haben die durchgeführten Studien die Beantwortung einer vordefinierten Fragestellung zum Ziel. Sollte die Biostatistik bei der Versuchsplanung keine Rolle spielen, besteht eine Diskrepanz zwischen den erhobenen Daten und zur Auswertung benötigter Daten. Die Biostatistik in der Versuchsplanung hat das Ziel:

- ▶ Vermeidung nicht auswertbarer Daten und
- ▶ Erhebung dringlich benötigten Daten.

Bei Interpretation von Ergebnissen retrospektiver Studien – insbesondere dem Vergleich mehrerer Therapien (historischer Vergleich) – ist äußerste Vorsicht geboten. Die Notwendigkeit retrospektiver Studien ist unbestritten. Ebenso ist es unbestritten, dass wissenschaftlich gesicherte Erkenntnisse nur durch prospektiv geplante Studien gewonnen werden können. Prospektive Studien haben in den letzten 20 Jahren enorm an Bedeutung gewonnen, da durch nationale (Arzneimittelgesetz) und internationale Gesetze und Richtlinien (z. B. EU-Guidelines, weltweit geltende ICH-Guidelines) hohe Standards für den Wirkungsnachweis von Arzneimitteln vorgeschrieben sind. Als Grundlage für die evidenzbasierte Medizin sind solche Studien unverzichtbar.

Zum Nachweis der Wirksamkeit eines Arzneimittels (Phase III) sollten vorzugsweise kontrollierte klinische Studien möglichst als Doppelblind mit randomisierter Zuteilung durchgeführt werden. Prospektive Studien benötigen oft erhebliche Ressourcen an Personal, Zeit und Geld. Ihre Durchführung ist nur dann sinnvoll, wenn diese Ressourcen zur Verfügung stehen.

Wird eine neue medizinische Therapie mit einer Standardtherapie verglichen, ist der wichtigste Parameter der so genannte p-Wert. Er beschreibt die Wahrscheinlichkeit, ob das positive Ergebnis für die neue Therapie nur durch Zufall zustande gekommen ist, oder nicht. Der p-Wert sagt jedoch nichts darüber aus, mit welcher Wahrscheinlichkeit die neue Therapie besser ist. So sind als Realisation eines Zufallsexperiments die Ergebnisse jeder Studie in einem gewissen Maß zufällig. Die-

sen Effekt nennt man zufälligen Fehler. Die Größe des zufälligen Fehlers kann durch das mathematische Modell kontrolliert werden. Ein falsches mathematisches Modell oder eine falsche inhaltliche Interpretation führen zu einem systematischen Fehler. Der systematische Fehler kann nur dann vermieden werden, wenn das benutzte „Modell“ der „Wirklichkeit“ angepasst ist. Man unterscheidet also zwischen:

- ▶ systematischem Fehler und
- ▶ zufälligem Fehler.

Planung, Durchführung und Auswertung eines jeden Versuchs müssen so gestaltet werden, dass systematische Fehler vermieden werden. Dazu gehören:

- ▶ Detaillierte Planung,
- ▶ Festlegung des Endpunkts,
- ▶ Ausführliche und studienbegleitende Dokumentation,
- ▶ Festlegung der Auswertungszeit und
- ▶ Fachgerechte Auswertung.

28.1 ENTWICKLUNGSPLÄNE

Die Datenerhebung in klinischen Studien lassen sich nach verschiedenen Kriterien unterteilen:

- ▶ Retrospektive Erhebungen und
- ▶ Prospektive Erhebungen.

Bei der Festlegung der biostatistischen Testverfahren der klinischen Studien werden noch zusätzlich unterschieden zwischen:

- ▶ Konfirmatorische Studien. Sie sind kontrollierte vergleichende Studien. Bei diesen Studien wird die Prüfhypothese vor Studienbeginn festgelegt. Um genaue Angaben über die notwendige Anzahl der Probanden zu machen, müssen das statistische Design, die verfahrensbedingte Definition der primären Zielvariablen, die Nennung der Nullhypothese, die erwartete Differenz zwischen den Behandlungen und Ausführungen zu deren klinischen Relevanz, sowie die Nennung der Fehlerwahrscheinlichkeiten und der verwendete Teststatistik von Anfang an festgelegt werden.
- ▶ Exploratorische Studien. Sie haben keine vordefinierte Prüfhypothese. Somit erfüllen sie nicht alle Kriterien für einen Wirksamkeitsnachweis. Wenn sie ansonsten die statistischen Prinzipien erfüllen, können sie einen wichtigen Beitrag zur Bewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit im Rahmen der Zulassung leisten.

In der Entwicklungsphase sollen andere statistische Testverfahren erwähnt werden, die im Falle eines Verfehlens von Wirksamkeitsnachweis eingesetzt werden. In so einem Fall wird die Metaanalyse vorgesehen.

28.2 BIASKONTROLLE

Wenn die Zuteilung der Probanden für eine Therapie vom Belieben des behandelnden Arztes und der Probanden abhängt, ist es mit einem systematischen Fehler zu rechnen. Außerdem unterscheiden sich die an der Studie teilnehmenden Probanden in Bezug auf viele wichtige Faktoren. So bewirken diese Unterschiede einen oft erheblichen Zufallsfehler. Somit wird das Ergebnis der Untersuchung von den unbekanntem Störfaktoren beeinflusst. Um diese Beeinflussung der so genannten Bias (z. B. Selection-Bias²⁰, Informations-Bias²¹, Confounding²²) so gering wie möglich zu halten, werden verschiedene Methoden eingesetzt wie z. B. Randomisierung und Verblindung.

28.3 KONFIGURATION DER STUDIE

Vor dem Beginn der Studie soll geklärt werden, ob die Behandlungen in parallelen Gruppen oder im Cross-over-Design²³ durchgeführt werden sollen. Bei kontrollierten vergleichenden Studien (konfirmatorisch) der Phase III werden die Behandlungen in aller Regel in parallelen Gruppen geplant. Durch die Wahl des Vergleichspräparates wird festgelegt, ob die Studie eine Überlegenheit oder eine Gleichwertigkeit (Äquivalenz) des neuen Präparats(e) zum Vergleichspräparat(e) zeigen soll.

28.4 DATENERFASSUNG

Verfahren zur zeitnahen Erfassung und Evaluierung (Bewertung) aller Studiendaten wird nach ICH-GCP-Empfehlungen für die Durchführung der klinischen Studien vorausgesetzt. Die zugrunde liegende Datenbank soll Kontrollen erlauben,

-
- 20 Selection-Bias sind systematische Verzerrungen, die durch mangelnde Berücksichtigung einer das Studienergebnis beeinflussenden Größe bei der Auswahl der Stichprobe zustande kommt.
 - 21 Information-Bias sind systematische Verzerrungen, die durch Messfehler zustande kommen.
 - 22 Confounding sind systematische Verzerrung der Ergebnisse, die durch das Zusammenwirken von mindestens zwei Faktoren entstehen, die auf die untersuchte Beziehung (z. B. Behandlung und Zielvariable) wirken, aber nicht einzeln berücksichtigt wurden.
 - 23 Bei Cross-Over-Design erhält der Patient/Proband alle Therapien zeitlich hintereinander. Die Reihenfolge der Behandlung wird durch Randomisierung festgelegt. Außerdem ist jeder Patient/Proband seine eigene Kontrolle.

um festzustellen, wer wann welche Einträge oder Änderungen von Daten in der Datenbank vorgenommen hat.

Die Datenerfassung kann erfolgen durch:

- ▶ Datenerfassungspersonal anhand von Papier-Prüfbogen oder
- ▶ Datenerfassungspersonal über elektronische Erfassungsmasken (Remote Data Entry).

Die Datenerhebung über elektronische Prüfbogen (Computer) erlaubt eine schnellere Überprüfung der Daten gegenüber herkömmlichen Papier-Prüfbogen, da die Daten bereits bei der Eingabe auf Vollständigkeit, Plausibilität und Konsistenz geprüft werden. Außerdem können eventuelle Fehler, die bei den Übertragungen der Papierdokumentation in ein computerlesbares Format auftreten können, vermieden werden.

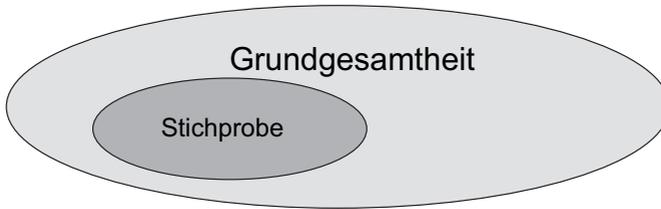
Die Vorteile der elektronischen Datenerhebung für Sponsor sind:

- ▶ Übersicht über die Rekrutierungsgeschwindigkeit in den Prüfzentren,
- ▶ Übersicht des Studienstatus der einzelnen Patienten,
- ▶ Übersicht der Behandlungsabbrüche,
- ▶ Überblick über fehlende Daten,
- ▶ Kostenersparnis,
- ▶ Übersicht über Extremwerte der Messungen,
- ▶ Überprüfung der Prüfplanverstöße und
- ▶ Möglichkeit statistische Aussagen zur zentralen Tendenz und Streuung der Daten zu treffen.

28.5 STATISTISCHER ANALYSEPLAN

Im statistischen Analyseplan werden alle erforderlichen Details über Art, Umfang und Zeitpunkt der durchzuführenden statistischen Analysen aufgeführt. Durch statistische Analyse wird eine vorgegebene Hypothese über die zu untersuchende Grundgesamtheit anhand von Daten aus einer Stichprobe verworfen oder bestätigt.

Statistische Testverfahren werden zur Prüfung statistischer Hypothesen hinsichtlich ihrer Gültigkeit anhand von Wahrscheinlichkeitsaussagen eingesetzt. Statistische Tests dienen zur Trennung von zufälligen überfälligen Effekten. Zu diesem Zweck wird eine Ausgangshypothese als Nullhypothese H_0 formuliert. Als Gegenhypothese wird ihr die Alternativhypothese H_1 gegenübergestellt.



In einer zweiarmigen klinischen Studie stellt man die so genannte Nullhypothese auf. Sie besagt, dass beide Therapieformen gleich wirksam sind. Weichen die erhobenen Daten „stark“ von dem ab, was unter der Nullhypothese erwartet wurde, so lehnt man die Nullhypothese ab und schließt man auf eine unterschiedliche Wirksamkeit.

Nullhypothese

H_0 Behandlung A = Behandlung B

Alternativhypothese

H_1 Behandlung A ungleich Behandlung B (**zweiseitige Fragestellung**)

H_1 Behandlung A schlechter als Behandlung B (**einseitige Fragestellung**)

Da der wahre Effekt einer Behandlung unbekannt ist, besteht naturgemäß die Gefahr, sich bei einer Entscheidung zu irren. Gemessen am tatsächlichen Sachverhalt können immer zwei grundlegende Fehler begangen werden:

- ▶ **Fehler 1. Art:** Die Nullhypothese trifft zu, wird aber aufgrund der Daten verworfen. Die Wahrscheinlichkeit α für einen Fehler 1. Art bezeichnet man als Irrtumswahrscheinlichkeit oder als Signifikanzniveau des Tests. Diese wird vor der Durchführung der Studie festgelegt.
- ▶ **Fehler 2. Art:** Die Alternativhypothese trifft zu. Die Nullhypothese wird aber nicht verworfen. Die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 2. Art hängt u. a. davon ab, welche Alternative konkret vorliegt. Zu einer festen Alternative ist β die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 2. Art und $(1-\beta)$ die Macht oder Power des Tests.

28.6 FALLZAHL

Die Fallzahl ist für die Deutung der Ergebnisse einer klinischen Studie von enormer Bedeutung. So kann eine kleine Fallzahl zu falschen Annahmen führen. Bei geringen Fallzahlen kann das erzielte Ergebnis durch einen Zufall zustande gekommen sein. Deswegen soll eine große Fallzahl die Wahrscheinlichkeit eines rein zufälligen Ergebnisses verringern.

Die Anzahl der Patienten in den klinischen Studien ist von der vorhandenen Differenz zwischen den Therapieformen abhängig. Sie ist umso größer, je kleiner die tatsächlich vorhandene Differenz ist. Außerdem hängt sie von den verwendeten Testverfahren ab. Für die Fallzahlplanung müssen folgende Schritte durchgeführt werden:

- ▶ Festlegung des Fehlers 1. Art (α),
- ▶ Festlegung des Fehlers 2. Art (β),
- ▶ Festlegung der medizinisch relevanten Mindestdifferenzen zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen und
- ▶ Informationen zur Variabilität der primären Zielgröße aus den vorausgegangenen Studien bzw. aus der Literatur (z. B. Standardabweichung).

28.7 WAHRSCHEINLICHSRECHNUNG

Die Wahrscheinlichkeitsrechnung macht Aussagen über zufallsabhängige Ereignisse. Die Grundlage der Wahrscheinlichkeitsrechnung ist ein zufallsbedingtes Ereignis, das im Prinzip unter gleichen Bedingungen beliebig oft wiederholt werden kann. Trotz der gleichen Bedingungen ist das Ergebnis der Untersuchung von Wiederholung zu Wiederholung nicht vorhersagbar.

Beispiel. In einer Urne sind 50 weiße und 50 schwarze Kugeln. Nach jedem Zug wird die gezogene Kugel zurückgelegt. Somit ist die Einzelwahrscheinlichkeit für jeden Zug identisch (Bernoulli- oder Laplace-Experiment). In unserem Experiment strebt die relative Häufigkeit mit zunehmender Zahl der Züge gegen einen Grenzwert, d. h. die Zahl 0,5. Die gesuchten Gesetzmäßigkeiten erkennt man erst, wenn die Anzahl der Zufallsexperimente sehr groß ist.

Gesetz der großen Zahlen. Die relative Häufigkeit, mit der ein Ereignis in unabhängigen Versuchswiederholungen eintritt, konvergiert mit wachsender Anzahl gegen Wahrscheinlichkeit des Ereignisses.

1. Runde (1 Zug)	→ 0 Schwarze Kugel	relative Häufigkeit =0,0
2. Runde (5 Züge)	→ 3 Schwarze Kugel	relative Häufigkeit =0,6
3. Runde (10 Züge)	→ 4 Schwarze Kugel	relative Häufigkeit =0,4
4. Runde (100 Züge)	→ 55 Schwarze Kugel	relative Häufigkeit =0,55
5. Runde (1000 Züge)	→ 510 Schwarze Kugel	relative Häufigkeit =0,510
6. Runde (10000 Züge)	→ 5015 Schwarze Kugel	relative Häufigkeit =0,5015

„Denn auch der Dümme aller Menschen ist aufgrund seines Naturinstinkts, von selbst und ohne Belehrung davon überzeugt, dass die Gefahr, von seinem Ziel abzukommen, umso geringer ist, je mehr Beobachtungen gemacht wurden.“

Bernoulli (1654-1705)

28.8 MONITORING

Bei der Planung einer klinischen Studie wird Patientenzahl, Rekrutierungs- und Follow-Up-Zeit festgeschrieben. Organisatorische und ethische Gründe erfordern Monitoring des Studienverlaufs sowohl intern als auch extern.

28.8.1 Internes Monitoring

Bei internem Monitoring wird periodisch deskriptive Auswertung u. a. von Datenqualität, Rekrutierungszahlen, Einschlusskriterien und kombinierten Ereignisraten vorgenommen.

28.8.2 Externes Monitoring

Externes Monitoring beschreibt die ethische Notwendigkeit des frühen möglichen Erkennens von Therapieunterschieden.

28.8.3 Data and Safety Monitoring Board

Realisierung von Interimanalysen soll über ein unabhängiges interdisziplinäres DSMB durch Kliniker, Biometriker und Ethiker gewährleistet sein. Da sie nicht direkt in der Durchführung der jeweiligen Studien beteiligt sind, können sie unabhängige Entscheidungen über Abbruch, Modifikation oder Weiterführung der Studie treffen.

28.9 ZWISCHENAUSWERTUNG

Ein engmaschiges zeitnahes Monitoring der klinischen Studie soll regelmäßig erfolgen. Zwischenauswertungen dienen zur Bestimmung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Somit kann die Fortführung der Studie aus ethischen und juristischen Gründen nicht in Frage gestellt werden. Außerdem kann die Zwischenauswertung zu vorzeitigem Ende der Studie beitragen, wenn die erreichten Ergebnisse den Wirksamkeitsnachweis oder die Ergebnisse das Gelingen des Wirksamkeitsnachweises als unwahrscheinlich erscheinen lassen.

In dem Prüfplan muss bei der Planung der Studie exakt beschrieben sein, wann eine Zwischenauswertung und zu welchem Zweck stattfinden soll. Außerdem müssen die exakten Rahmenbedingungen wie z. B. Entblindung beschrieben sein.

28.10 AUSWERTUNG KLINISCHER STUDIEN

Die Auswertung klinischer Studien kann in drei verschiedenen Formen durchgeführt werden:

- ▶ Nach dem ITT werden die Patienten, die in jedem Arm randomisiert worden sind, unabhängig von der späteren Therapie ausgewertet. Durch diese Vorgehensweise entstehen unverzerrter Effekt der Behandlungsstrategie, Unterschätzung der biologischen Wirksamkeit und Problem bei Äquivalenzstudien.
- ▶ Nach Per-Protokoll-Auswertung werden die Patienten, die in jedem Arm mit der richtigen Therapie behandelt worden sind, miteinander verglichen. Durch diese Vorgehensweise wird versucht, die biologische Wirksamkeit der Behandlung zu schätzen. Der Nachteil kann durch Verzerrung der Auswertungsergebnisse entstehen.
- ▶ Nach „As Treated“ werden die Patienten unabhängig von der Randomisierung, wie sie behandelt worden sind, ausgewertet. Diese Vorgehensweise ist insbesondere für die Bestimmung der Safety sinnvoll.

Gemäß ICH-Guidelines soll die primäre Analyse einer Studie gemäß ITT-Prinzip erfolgen. Weiterhin soll die Per-Protokoll-Analyse als Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit des Therapieeffekts eingesetzt werden.

„Intention to Treat“ beschreibt das Prinzip, mit dem alle in die Studie eingeschlossenen und randomisierten Patienten in die Endauswertung eingehen müssen und zwar in der Gruppe, zu der sie randomisiert wurden. Diese Vorgehensweise ist unabhängig von der Tatsache, welche Therapie bzw. keine Therapie die Patienten nach der Randomisierung erhalten haben. Ohne Protokollverletzungen ist ITT das natürliche Vorgehen. Protokollverletzungen können u. a. sein:

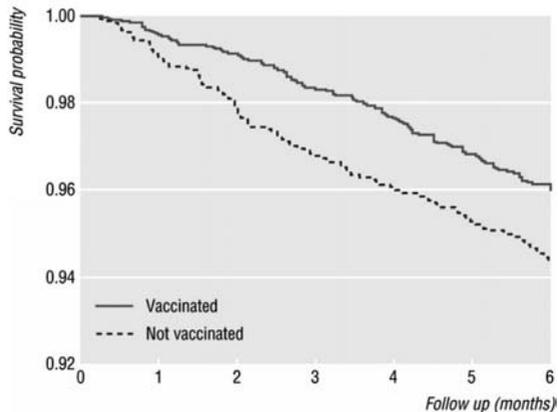
- ▶ wichtige Einschlusskriterien sind nicht erfüllt gewesen.
- ▶ Studienmedikation wird nicht vorschriftsmäßig eingenommen.
- ▶ Einnahme der Studienmedikation wird vorzeitig beendet.
- ▶ Wechsel zur konkurrierenden Therapie.
- ▶ Patienten erscheinen nicht zu geplanten Untersuchungsterminen.
- ▶ Abbruch der Teilnahme an der Studie.

Protokollverletzungen kommen im allgemein nicht zufällig zustande. Sie hängen in der Regel oft mit der Therapie, dem Behandlungserfolg oder dem Gesundheitszustand der Patienten zusammen.

28.11 PROBLEMATIK VON SUBGRUPPENANALYSEN

In der Auswertungsphase einer klinischen Studie können häufig neue Fragen aufkommen, wie z. B. der Therapievergleich in prognostischen Subgruppen. Im Extremfall werden die Patienten eines Kollektivs zum Test auf Therapieunterschiede in alle möglichen Subgruppen aufgeteilt. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit für falsch positive Resultate nicht mehr eingehalten. Die Probleme, die auf Subgruppenanalysen basieren, sind:

- ▶ irreführende Resultate durch ausgedehnte nicht adäquat geplante Subgruppenanalysen,
- ▶ Ähnliche Probleme, wenn eine der Therapien in allen Subgruppen gleichermaßen überlegen,
- ▶ Hohe Wahrscheinlichkeit, in wenigstens einer der Subgruppen das umgekehrte Ergebnis zu beobachten, und
- ▶ Hohe Wahrscheinlichkeit in multizentrischen Studien unterschiedliche Ergebnisse in den Zentren zu erhalten.



Kaplan-Meier survival curves for children who did and did not receive BCG vaccine. Six months' follow up of 5274 children aged 0-6 months at initial visit, Guinea-Bissau, 1990-6²⁴

²⁴ Ines Kristensen, Peter Aaby, Henrik Jensen. Routine vaccinations and child survival: follow up study in Guinea-Bissau, West Africa. *BMJ* 2000;321:1435

28.12 ÜBERLEBENSZEITANALYSE

Methoden für die Analyse zensierter Verlaufsdaten sind Verfahren, deren Zielgröße eine Zeitperiode bis zum Eintreten eines definierten Ereignisses ist. Z.B. kann es sich hier um die Dauer zwischen dem ersten Auftreten einer Erkrankung und dem Tod handeln. Da diese Verfahren häufig im medizinischen Kontext verwendet werden, werden sie als Überlebenszeitanalyse bezeichnet.

Überlebenszeitanalyse gehört zur statistischen Beurteilung von Daten, die zur Analyse von:

- ▶ Zeitspanne bis zum Wiederscheinen einer Erkrankung oder
- ▶ Zeitspanne bis zum Erscheinen einer Tumorprogression dient.

Von einer Zensierung wird ausgegangen, wenn innerhalb der Beobachtungszeit das interessierende Ereignis nicht eingetreten ist. Für Zensierungen sind drei Gründe möglich:

- ▶ die Studie endet, ohne das Ereignis eingetreten ist,
- ▶ eine weitere Verlaufsbeobachtung ist nicht möglich (lost to follow-up) und
- ▶ Herausfallen der Probanden/Patienten aus der Studie (z. B. wegen unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen).

28.12.1 Kaplan-Meier-Überlebenskurven

Kaplan-Meier-Überlebenskurven sind die etablierten Formen der Darstellung von zensierten Verlaufsdaten. Die Darstellung der Überlebenszeitschätzungen in einem Diagramm verhält sich genau umgekehrt zum kumulativen Verlauf der Todesfälle. Während die Todesfälle bis auf 100% zwangsläufig zunehmen, nimmt der Anteil der Überlebenden bis zum selben Endzeitpunkt auf Null ab. Solche Häufigkeitsfunktionen sind Verteilungsfunktionen, bei denen nach gewissen Zeitabständen die bis dahin zunehmenden oder abnehmenden Werte als relative Anteile des gesamten zu beobachtenden Kollektivs eingetragen werden. Bei der Analyse von zwei oder mehr Gruppen stellt sich die Frage, ob Unterschiede zufälliger Natur sind oder ob tatsächlich ein Effekt vorliegt. Zum Vergleich der Überlebenskurven von zwei oder mehr Gruppen kann der Log-Rank-Test herangezogen werden. Dabei beruht der Vergleich auf die vollständigen Überlebenskurven. Dazu werden die beobachteten mit den erwarteten Zellhäufigkeiten verglichen, wobei die Zellen durch das Eintreten eines Ereignisses definiert sind.

28.13 METAANALYSE

Metaanalyse ist ein statistisches Testverfahren, bei dem die Ergebnisse einzelner Studien (oder alle individuellen Patientendaten) quantitativ zusammengefasst werden. Bei vergleichbaren Studien erhöht die Metaanalyse die Aussagekraft der Einzelstudien. Bei größerer Heterogenität sind zum Teil Subgruppenanalysen durchführbar, die ein homogenes Studienkollektiv darstellen.

28.14 DEFINITION DER PROTOKOLLVERLETZUNGEN

Die Definition einer Protokollverletzung muss vor Beginn einer Studie im Studienprotokoll definiert werden. Im Falle einer Blinded-Review der Daten soll eine Definition der Protokollverletzung vor Entblindung des Behandlungcodes erfolgen.

29 Datenaufbewahrung

Nach der ICH- GCP – Empfehlung soll der Prüfarzt die als notwendig angesehenen Unterlagen („Essential Documents“) mindestens bis zu 2 Jahren nach der letzten Zulassung der Substanz in einer ICH – Region aufbewahren oder bis zu 2 Jahren nach der formellen Einstellung der klinischen Entwicklung einer Prüfmedikation. Falls von den Behörden ein längerer Zeitraum für die Archivierung gefordert wird, so ist dieser letztendlich maßgeblich. Die gleichen Vorschriften gelten für den Hersteller der Prüfmedikation. Der Monitor sollte dem Prüfarzt bei der Archivierung der Studienunterlagen helfen, um sicherzustellen, dass diese ordnungsgemäß vorgenommen wird. In Ausnahmefällen besteht die Möglichkeit, dass der Sponsor die Archivierung für den Prüfarzt übernimmt. Der Sponsor sollte den Prüfarzt über das Ende der Archivierungsdauer informieren.

Der Antragsteller, der das Medikament zugelassen bekommen will, ist für die Aufbewahrung der Unterlagen verantwortlich. Üblich sind folgende Kriterien:

- ▶ Der Prüfarzt muss für die Archivierung und Aufbewahrung der Identifizierungscodes mindestens 15 Jahre nach Abschluss oder Abbruch der Prüfung sorgen.
- ▶ Krankenblätter und andere Originaldaten müssen über den längstmöglichen Zeitraum, den die durchführende Institution (u. a. Krankenhaus, Arztpraxis) gestatt, aufbewahrt werden.
- ▶ Der Sponsor oder späterer Zulassungsinhaber muss alle Versuchsunterlagen solange aufbewahren, wie das Arzneimittel zugelassen ist. Folgende Unterlagen müssen aufbewahrt werden:
 - Prüfplan mit der Begründung,
 - Standard operating procedure (SOP),
 - Alle schriftliche Stellungnahmen zum Prüfplan und zu den Verfahren,
 - Information für Prüfer,
 - Prüfbogen für jede Versuchsperson,
 - Abschlußbericht und
 - Auditzertifikate.
- ▶ Nach dem Ablauf der Zulassung eines Arzneimittels muss der Abschlussbericht vom Sponsor oder dem Zulassungsinhaber für weitere fünf Jahre aufbewahrt werden.

In der Praxis hat sich jedoch so bewährt, dass der Prüfarzt die Aufbewahrung der in seinem Zentrum erhobenen Prüfbogen übernimmt und die für 15 Jahre aufbewahrt. Sollten die oben erwähnten Daten jedoch in andere Hände übergehen, so ist dies zu dokumentieren. Auf Anfrage der zuständigen Behörden sind alle Angaben und Unterlagen zur Verfügung zu stellen.

30 Anhang

Anzeige bei Landesüberwachungsbehörde (Anzeige bei LÜB)

Initiierungsform

Patientencheckliste für Monitoring

Prüfplanunterschrift

SAE Report Form

Screeningsliste

SOP für Abschlussbesuch

Verantwortlichkeitsliste

Planung · Durchführung
Monitoring · Auswertung klinischer Studien



Medical Consulting GbR
Waladkhani & Clemens

Anzeige einer klinischen Prüfung

Anzeige einer klinischen Prüfung gemäß §67 Abs. 1 AMG

Hiermit zeigen wir folgende klinische Prüfung an:

EudraCT Nummer	
Name und Anschrift des Prüfarztes	
Name und Anschrift der Prüfeinrichtung	
Name und Anschrift des Leiters der klinischen Prüfung	
Name und Anschrift des Sponsors	
Bezeichnung des Prüfpräparates	
Wirkstoff des Prüfpräparates	
Wirkstoff des Vergleichspräparates	
Darreichungsart und -form	
Prüfungsindikation	
Titel der Studie	
Vorlagennummer bei Bundesbehörde	
Geplanter Beginn	
Voraussichtliches Ende	
Klinische Studie der Phase	

Planung · Durchführung
Monitoring · Auswertung klinischer Studien



Medical Consulting GbR
Waladkhani & Clemens

Anzeige einer klinischen Prüfung

Folgende Unterlagen liegen vor:

Federführende Ethikkommission	Datum	
	Bewertung	
	Name und Adresse	
Lokale Ethikkommission	Datum	
	Name und Adresse	
Versicherung	Name	
	Police-Nr.	

Ort und Datum

Unterschrift

Planung · Durchführung
Monitoring · Auswertung klinischer Studien



Medical Consulting GbR
Waladkhani & Clemens

Study-Initiation-Form

Studientitel: Datum:
 Protokoll: Teilnehmer:
 Investigator:
 Zentrum Nr.: CRO / Sponsor:

Studienprotokoll	
Ziel	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Dauer	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Patientenanzahl	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Ein- und Ausschlusskriterien	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Schematischer Ablauf	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Begleitmedikation	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Dosismodifikation	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
AE und SAE	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Kriterien zum Ende der Behandlung	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Randomisierungsprozedere	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Kommentar:	
Patienteneinschluss	
Patientenaufklärung	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Eingangsuntersuchungen	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Zeitfenster der Untersuchungen	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Abstand zwischen Randomisierung und Therapie	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Kommentar:	
Labor	
Biologische Proben	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Probenentnahme	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Probenzubereitung	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Probenlagerung	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Temperatur Log	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Probenversand	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Ergebnis	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Kommentar:	

Planung · Durchführung
Monitoring · Auswertung klinischer Studien



Medical Consulting GbR
Waladhani & Clemens

Study-Initiation-Form

Studientitel: Datum:
Protokoll: Teilnehmer:
Investigator:
Zentrum Nr.: CRO / Sponsor:

Hauslabor	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Normwerte vorhanden	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Zertifikate vorhanden	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>

Kommentar
.....
.....
.....

Zentrallabor	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Zeitpunkt der Probenentnahme	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Zubereitung (Labeling, Zentrifugieren, Einfrieren)	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Temperatur Log	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Versandmaterial	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Versandweg	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>

Kommentar
.....
.....
.....

Dokumentation

Quelldaten	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
CRF Dokumentation	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
CRF Korrektur	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Datentransfer	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Zeitfenster	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Korrekturanfragen	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
AE-Dokumentation	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
SAE-Meldung	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>

Kommentar:
.....
.....
.....

Regulatorien

Weiterleitung der Safety-Reports an EK	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Einreichung von Protokolländerungen bei EK	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Information über Versicherungsschutz	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Meldung an BfArM/PEI, Regierungspräsidium vorhanden	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Zuständigkeiten des Prüfarztes	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Monitoring	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>

Planung · Durchführung
Monitoring · Auswertung klinischer Studien



Medical Consulting GbR
Waladkhani & Clemens

Study-Initiation-Form

Studientitel: Datum:
 Protokoll: Teilnehmer:
 Investigator:
 Zentrum Nr.: CRO / Sponsor:

Audit	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Deklaration von Helsinki	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
ICH-GCP Guidelines	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Prüfarztordner	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Kommentar:	
.....	
.....	
.....	

Archivierung

Quelldaten	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
CRF	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Archivierungszeit	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Kommentar:	
.....	
.....	
.....	

Studienmedikation

Apotheke	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Zentrum	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Lagerungsort	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Lagerungskapazität	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Zubereitung	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Ausgabe	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Rücknahme	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Vernichtung	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Drug Dispensing Log	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Temperatur Log	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Medikationsentblindung	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Medikationsbestellung	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Medikationslieferung	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Medikation am Initiierungstag vorhanden	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Kommentar:	
.....	
.....	
.....	

Planung · Durchführung
Monitoring · Auswertung klinischer Studien



Medical Consulting GbR
Waladhani & Clemens

Patientencheckliste beim Monitoring

Studiennummer Prüfzentrum Prüfarzt Dokumentar		Patientennummer Patienten-Initialen Geschlecht Geburtsdatum	
Prüfungen	Kriterien erfüllt	Kommentar	
Einwilligungserklärung	Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		
Erfüllung von Einschlusskriterien	Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		
Erfüllung von Ausschlusskriterien	Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		
Richtige Behandlungszuordnung	Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		
Datum des Behandlungsbeginns	Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		
Anamnese / Erkrankungsgeschichte	Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		
Laborwerte	Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		
Diagnostik	Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		
Begleitmedikation	Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		
_____ Name (Monitor)		_____ Unterschrift	
		_____ Datum	

Planung · Durchführung
Monitoring · Auswertung klinischer Studien



Medical Consulting GbR
Waladkhani & Clemens

Patientencheckliste beim Monitoring

Erhebungsbogen beim Monitoring		
Studiennummer	Patientennummer	
Prüfzentrum	Patienten-Initialen	
Prüfarzt	Geschlecht	
Dokumentar	Geburtsdatum	
Erhebungszeitraum vom bis		
Prüfungen	Kriterien	Beschreibung
Anamnese / Erkrankungsgeschichte	Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
Therapie	Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
Diagnostik	Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
Nebenwirkung	Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
Begleitmedikation	Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
Laborwerte	Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
<div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 20px;"> _____ _____ _____ </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> Name (Monitor) Unterschrift Datum </div>		

SAE Report Form		Fax-Number:XXXXXXX
EudraCT number _____	Site number _____	
Study number _____	Patient number _____	

Principal Investigator _____ Patient Initial _ _ _

Name of Reporter _____ Birth day _____
 day month year

Contact phone / Fax _____

Description of main event _____ Gender: Female Male

Date of onset _____ day month year	Date event became serious _____ day month year
---------------------------------------	---

Hospitalisation: Yes No From _____ to _____
 day month year day month year

Possible Cause of Event	Event Seriousness	SAE outcome
<input type="checkbox"/> Pre-existing disease _____	<input type="checkbox"/> New inpatient hospitalisation	<input type="checkbox"/> Fatal/Date of death _____ day month year
<input type="checkbox"/> Underlying disease _____	<input type="checkbox"/> Prolonged inpatient hospitalisation	Autopsy performed Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Study treatment	<input type="checkbox"/> Life-threatening	<input type="checkbox"/> Resolved _____ day month year
<input type="checkbox"/> Study protocol related procedure	<input type="checkbox"/> Significant disability	<input type="checkbox"/> Improved
	<input type="checkbox"/> Medically significant	<input type="checkbox"/> Persisting
	<input type="checkbox"/> Results in death	<input type="checkbox"/> Worsened

Study Medication

	Drug 1	Drug 2	Drug 3	Drug 4	Drug 5	Drug 6
Name	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Dose	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Unit	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Frequency	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Start date (dd.mm.yy)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Date of last dose prior to SAE	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Emergency code broken?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>					
Altered Study regimen?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>					
Stop date (dd.mm.yy)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Restart date (dd.mm.yy)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Discontinuation	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>					
Reduction	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>					
New dose	_____	_____	_____	_____	_____	_____

SAE Report Form		Fax-Number:XXXXXXX
EudraCT number _____	Site number _____	
Study number _____	Patient number _____	

Therapy of Event

Yes
 No

	Drug Name	daily dose	Unit	Start date			Stop date			Ongoing
				day	month	year	day	month	year	
1.	_____	_____	_____	-----	-----	-----	-----	-----	-----	<input type="checkbox"/>
2.	_____	_____	_____	-----	-----	-----	-----	-----	-----	<input type="checkbox"/>
3.	_____	_____	_____	-----	-----	-----	-----	-----	-----	<input type="checkbox"/>
4.	_____	_____	_____	-----	-----	-----	-----	-----	-----	<input type="checkbox"/>
5.	_____	_____	_____	-----	-----	-----	-----	-----	-----	<input type="checkbox"/>
6.	_____	_____	_____	-----	-----	-----	-----	-----	-----	<input type="checkbox"/>
7.	_____	_____	_____	-----	-----	-----	-----	-----	-----	<input type="checkbox"/>
8.	_____	_____	_____	-----	-----	-----	-----	-----	-----	<input type="checkbox"/>
9.	_____	_____	_____	-----	-----	-----	-----	-----	-----	<input type="checkbox"/>
10.	_____	_____	_____	-----	-----	-----	-----	-----	-----	<input type="checkbox"/>

Relevant Laboratory Tests

Yes
 No

Name of Test	Performance date day month year	Result	Normal values	Clinically significant	
				Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.	-----	_____	_____	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
2.	-----	_____	_____	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
3.	-----	_____	_____	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
4.	-----	_____	_____	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
5.	-----	_____	_____	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
6.	-----	_____	_____	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
7.	-----	_____	_____	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
8.	-----	_____	_____	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
9.	-----	_____	_____	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

Relevant Diagnostic Tests

Yes
 No

Name of Test	Performance date day month year	Result	Clinically significant	
			Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.	-----	_____	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
2.	-----	_____	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
3.	-----	_____	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
4.	-----	_____	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
5.	-----	_____	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
6.	-----	_____	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
7.	-----	_____	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
8.	-----	_____	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
9.	-----	_____	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

SAE Report Form		Fax-Number:XXXXXXX
EudraCT number _____	Site number _____	
Study number _____	Patient number _____	

Disease / History Yes
 No

Disease or Procedure Name	Start date day month year	Stop date day month year	ongoing
1. _____	-----	-----	<input type="checkbox"/>
2. _____	-----	-----	<input type="checkbox"/>
3. _____	-----	-----	<input type="checkbox"/>
4. _____	-----	-----	<input type="checkbox"/>
5. _____	-----	-----	<input type="checkbox"/>
6. _____	-----	-----	<input type="checkbox"/>
7. _____	-----	-----	<input type="checkbox"/>
8. _____	-----	-----	<input type="checkbox"/>
9. _____	-----	-----	<input type="checkbox"/>

Concomitant Medication Yes
 No

Drug Name	daily dose	Unit	Start date day month year	Stop date day month year	Ongoing
1. _____	-----	-----	-----	-----	<input type="checkbox"/>
2. _____	-----	-----	-----	-----	<input type="checkbox"/>
3. _____	-----	-----	-----	-----	<input type="checkbox"/>
4. _____	-----	-----	-----	-----	<input type="checkbox"/>
5. _____	-----	-----	-----	-----	<input type="checkbox"/>
6. _____	-----	-----	-----	-----	<input type="checkbox"/>
7. _____	-----	-----	-----	-----	<input type="checkbox"/>
8. _____	-----	-----	-----	-----	<input type="checkbox"/>
9. _____	-----	-----	-----	-----	<input type="checkbox"/>
10. _____	-----	-----	-----	-----	<input type="checkbox"/>

History of Event: _____

Reporter Signature _____

_____ Date of Signature

Seite von

Screeningliste

Protokoll Nr.:
Studientitel:

Ort:
Zentrumsnummer:
Prüfartzit:

Planung · Durchführung
Monitoring · Auswertung klinischer Studien



Medical Consulting GbR
Waladkhani & Clemens

Patienten Initialen	Geburtsdatum	Screening-Datum	Treffen Ein- und Ausschlusskriterien zu?	Patienteneinschluss	Grund für die Nichtteilnahme
			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja CRF Nr.	
			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja CRF Nr.	
			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja CRF Nr.	
			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja CRF Nr.	
			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja CRF Nr.	
			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja CRF Nr.	
			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja CRF Nr.	
			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja CRF Nr.	
			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja CRF Nr.	
			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja CRF Nr.	
			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja CRF Nr.	
			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja CRF Nr.	



Abschlussbesuch

1. Ziel

2. Hintergrund

3. Zugehörige SOPs

SOP Studienmedikation
SOP ITF

4. Gültigkeitsbereich

5. Zuständigkeit

6. Prozedere

Der Abschlussbesuch erfolgt unter folgenden Gesichtspunkten:

- entweder nach Vorgabe des Zeitschemas und nach Absprache mit Sponsor und Medical Consulting
- oder sobald das Datenmanagement die Freigabe hierfür dem Projektleiter gibt, der wiederum den Monitor darüber informiert

6.1 Vor dem Besuch:

- Alle Queries müssen vom Prüfzentrum zufrieden stellend beantwortet sein, d.h. keine weiteren Rückfragen.
- Alle CRFs müssen komplett sein.
- Ist die Medikation vollständig? Drug disposition wird vorbereitet (s. SOP Studienmedikation).
- Überprüfung des TMFs auf Vollständigkeit.
- Aktuelle Infos über Studie (evtl. Publikation).

6.2 Während dem Besuch:

- Überprüfung der Vollständigkeit des Prüfarztordners (s. SOP ITF).
- PA unterschreibt die Drug disposition (s. SOP Studienmedikation).
- Spätestens beim Abschlussbesuch soll die Abholung des Studienmaterials veranlasst werden.
- Besprechung der Archivierungspflicht (evtl. Labels).
- Besprechung des Studienstands und der Publikation.

6.3 Nachbearbeitung:

- Weiterleitung der Dokumente ans Archiv bzw. an den Sponsor.
- Erstellung des Berichts.

Seite von

Verantwortlichkeitsliste

Protokoll Nr.:
Studententitel:

Ort:
Zentrumsnummer:
Prüfart:

Die aufgelisteten Personen werden unter meiner Anweisung und Aufsicht folgende studienrelevanten Aufgaben übernehmen:

Aufgaben	Name / Titel	Unterschrift / Kürzel	Zugewordnete Aufgaben	Startdatum
1. Patientenselektion	Name: Titel: Principal Investigator			
2. Patientenaufklärung	Name: Titel: Co-Investigator			
3. Körperliche Untersuchung & Anamnese	Name: Titel: Study Coordinator			
4. Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien	Name: Titel: SAE-Meldung			
5. Medikationszubereitung	Name: Titel: Korrespondenz mit Ethikkommission			
6. Medikationsverabreichung	Name: Titel: Blutentnahme			
7. Dokumentation der Medikation	Name: Titel: Probenbearbeitung			
8. Dokumentation der Prüfbogen (CRF)	Name: Titel: Probenversand			
9. Korrekturen der Prüfbogen (CRF)	Name: Titel: spezielle studienrelevante Maßnahmen			
10. Bearbeitung der Rückfragen (Queries)	Name: Titel: 16a.			
11. SAE-Meldung	Name: Titel: 16b.			
12. Korrespondenz mit Ethikkommission	Name: Titel: 16c.			
13. Blutentnahme				
14. Probenbearbeitung				
15. Probenversand				
16. spezielle studienrelevante Maßnahmen				
16a.				
16b.				
16c.				

Hiermit bestätige ich, dass alle aufgeführten Personen ausreichende Fähigkeiten zur Durchführung der ihnen überlassenen Aufgaben erhalten haben. Sie werden protokollgerecht nach ICH-GCP-Richtlinien arbeiten. Ich übernehme die volle Verantwortung für die Qualität und Durchführung der Studie.

Unterschrift: _____ Datum: _____

Principal Investigator:



Planung · Durchführung
Monitoring · Auswertung klinischer Studien

Medical Consulting GbR
Waladkhani & Clemens

Notizen

Die Arzneimittelentwicklung von der Synthese bis zur Zulassung beträgt durchschnittlich 10–12 Jahre. Sie stellt eine große Herausforderung für die Wissenschaft dar. Aus über 10 000 neu synthetisierten Substanzen erreicht nur eine Substanz als Medikament die Marktreife. In aufwendigen Laborverfahren werden die neuen Substanzen getestet und analysiert. Verlaufen die Laborversuche positiv, so kann die neue Substanz zum ersten Mal, in Form einer klinischen Studie, beim Menschen eingesetzt werden. Die klinischen Studien sollen die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der neuen Substanz sicherstellen. Aus diesem Grund werden Teststrategien im Vorfeld der klinischen Studien entwickelt, die sowohl den Probanden genügend absichern als auch die Forschung vorantreiben. Alle klinischen Prüfungen müssen in Übereinstimmung mit den Grundregeln der guten klinischen Praxis (GCP) durchgeführt werden. GCP ist ein Sammelwerk international anerkannter ethischer und wissenschaftlicher Qualitätsanforderun-

gen, die für das Entwerfen, das Leiten, die Dokumentation und das Berichten über die klinischen Studien seine Verwendung findet.

Das Buch „Durchführung klinischer Studien mit Arzneimitteln“ ist eine praktische Anleitung für alle, die im Bereich der Klinischen Prüfung tätig sind oder sich genauer über die Prozesse und Arbeitsabläufe informieren möchten.

Es zeigt die Grundlagen der Arzneimittelprüfungen und gibt eine themenorientierte Übersicht über die verschiedenen Bereiche der klinischen Prüfung.

Es werden sowohl administrative, als auch regulative und patientenbezogene Abläufe beleuchtet und erklärt.

Schwerpunkt des Buches sind die Prozessstrukturen der klinischen Studien im Prüfzentrum. Es wird gezeigt, wie ein Prüfzentrum in den Gesamtablauf der klinischen Prüfung eingebettet ist, wie die Infrastruktur zwischen Pharmafirma, Behörden, Ethikkommission und Prüf- arzt aussieht und welche Interaktionen zwischen den unterschiedlichen Instanzen stattfinden.