

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

# Durchführung klinischer Studien

Eine theoretische  
und praktische Anleitung



**Durchführung klinischer Studien**  
Eine theoretische und praktische Anleitung



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

---

# Durchführung klinischer Studien

Eine theoretische  
und praktische Anleitung

---

*Unserer Dank gilt Frau Astrid Scheiern  
für ihre wertvolle Unterstützung bei Gestaltung  
dieses Manuskriptes.*

## **Impressum**

---

Dr. rer. nat. Ali-Reza Waladkhani  
Medical and Nutrition Consulting  
Internet: [www.nutricons.de](http://www.nutricons.de)  
E-Mail: [waladkhani@nutricons.de](mailto:waladkhani@nutricons.de)

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

© Dr. rer. nat. Ali-Reza Waladkhani

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 Ziegelmayer, Trier  
Druck: Memminger Medienzentrum

ISBN 3-00-013230-9

# Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b> .....	1
<b>Arzneimittelentwicklung</b> .....	3
IDENTIFIZIERUNG NEUER SUBSTANZEN .....	3
LABORVERSUCHE .....	3
<b>Humane Versuche</b> .....	13
PHASE I STUDIEN .....	14
PHASE II STUDIEN .....	15
PHASE III STUDIEN .....	16
PHASE IV STUDIEN .....	16
THERAPIEOPTIMIERUNGSSTUDIEN .....	17
ANWENDUNGSBEOBACHTUNG .....	17
HEILVERSUCHE .....	19
ARZNEIMITTELVERORDNUNGSSTUDIEN .....	20
PLACEBOKONTROLLIERTE STUDIE .....	21
EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN .....	21
<b>Studienprotokoll (Prüfplan)</b> .....	22
STUDIENKURZFASSUNG .....	24
EINLEITUNG UND WISSENSCHAFTLICHE BEGRÜNDUNG .....	24
ZIEL DER KLINISCHEN PRÜFUNG .....	24
PATIENTENKOLLEKTIV .....	24
STUDIENMEDIKATION .....	25
STUDIENABLAUF .....	25
DATENANALYSE UND STATISTISCHE BESONDERHEITEN .....	25
SCHRIFTLICHE PATIENTEN-/PROBANDENINFORMATION .....	25
SCHRIFTLICHE EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG .....	29
AMENDMENTS .....	32
VERSICHERUNG DER PROBANDEN .....	32

---

<b>Ethikkommissionen</b> .....	33
ENTSTEHUNG DER ETHIKKOMMISSION .....	33
AUFGABEN VON ETHIKKOMMISSIONEN IN DER KLINISCHEN FORSCHUNG .....	35
ARBEITSWEISE VON ETHIKKOMMISSIONEN IN DER KLINISCHEN FORSCHUNG .....	35
ABLEHNUNG DER ETHIKKOMMISSION .....	36
ARBEITSWEISE DER ETHIKKOMMISSION .....	36
ZUSAMMENSETZUNG VON ETHIKKOMMISSION .....	37
ANTRAG AN ETHIKKOMMISSION .....	38
MELDEPFLICHT GEGENÜBER ETHIKKOMMISSION .....	38
<b>Zulassung der Arzneimittel</b> .....	40
ZULASSUNGSBEHÖRDEN IN DEUTSCHLAND .....	41
BEWEISSICHERUNG VOR BEGINN EINER KLINISCHEN PRÜFUNG .....	44
ABLEHNUNG DES ZULASSUNGSANTRAGS .....	45
GEBÜHREN DER BUNDESOPERBEHÖRDE .....	46
ÜBERWACHUNGSBEHÖRDEN .....	46
AHNDUNG DER VERSTÖSSE .....	47
<b>Beteiligte an der Planung und Durchführung einer klinischen Prüfung</b> .....	48
SPONSOR .....	48
LEITER DER KLINISCHEN PRÜFUNG .....	49
PRÜFARZT (PRINCIPAL INVESTIGATOR) .....	49
HONORIERUNG DER PRÜFARZTE .....	51
HONORIERUNG DER PATIENTEN .....	52
NUTZEN-RISIKO-ABWÄGUNG .....	53
FINANZIERUNG DER ARZNEIMITTELENTWICKLUNG .....	53
KOORDINIERUNGSSTELLEN FÜR KLINISCHE STUDIEN .....	53
ZEITBEDARF DER ARZNEIMITTELENTWICKLUNG .....	53
<b>Prüfmedikation</b> .....	54
GOOD MANUFACTURING PRACTICE (GMP) .....	54
DOKUMENTATION DER HERSTELLUNGSVERFAHREN .....	54

---

VERPACKUNGEN .....	57
EINFUHR DER PRÜFMEDIKATION .....	57
LAGERUNG DER PRÜFMEDIKATION .....	58
RÜCKNAHME DER PRÜFMEDIKATION .....	58
DRUG DISPENSING LOG .....	58
DARREICHUNGSFORM DER MEDIKAMENTE .....	59
<b>Rechtliche Voraussetzung für die Durchführung klinischer Studien ..</b>	<b>60</b>
KLINISCHE PRÜFUNG BEIM GESUNDEN PROBANDEN .....	61
KLINISCHE PRÜFUNG BEIM KRANKEN .....	61
KLINISCHE PRÜFUNGEN BEI MINDERJÄHRIGEN .....	62
KLINISCHE PRÜFUNG BEI ALTEN MENSCHEN .....	62
KLINISCHE PRÜFUNG BEI STRAFGEFANGENEN .....	63
KLINISCHE PRÜFUNG BEI PERSONEN IN PSYCHIATRISCHER EINRICHTUNG .....	63
ANZEIGE DER KLINISCHEN PRÜFUNG .....	63
<b>Datenschutz in der klinischen Prüfung .....</b>	<b>64</b>
DATENSCHUTZGESETZE .....	64
DATENSCHUTZGESETZE IN FORSCHUNG .....	65
DATENSCHUTZ UND PATIENTENDATEN .....	66
DATENSCHUTZREGELUNG IM ARZNEIMITTELGESETZ .....	66
AUFZEICHNUNG VON PATIENTENDATEN BEIM PRÜFARZT .....	66
<b>Prüfarztordner .....</b>	<b>68</b>
<b>Prüfbogen (Case Report Form, CRF) .....</b>	<b>73</b>
<b>Ablauf der klinischen Studien .....</b>	<b>75</b>
KRITERIEN ZUR TEILNAHME EINES ZENTRUMS IN KLINISCHE PRÜFUNG .....	75
REKRUTIEREN VON PATIENTEN .....	75
AUFKLÄRUNG DER PATIENTEN .....	76
PRAKTISCHER ABLAUF .....	78
PATIENTENAKTEN .....	79

DOKUMENTATION IN DEN CRF (PRÜFBOGEN) .....	80
NACHBEOBACHTUNG (FOLLOW-UP) .....	81
UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE, UE (ADVERSE EVENTS, AE) .....	81
QUERIES / DISCREPANCIES / RÜCKFRAGEN .....	83
WAIVER .....	83
MONITORING .....	83
AUSWERTUNG DER DATEN .....	86
KRITERIENVERLETZUNG .....	87
ABBRUCH ODER MODIFIKATIONEN BEI DER STUDIENDURCHFÜHRUNG .....	87
ENDE DER STUDIE .....	87
AUSWERTUNG UND DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE .....	88
ARCHIVIERUNG DER STUDIENUNTERLAGEN .....	88
<b>Qualitätssicherung .....</b>	<b>90</b>
PACIENTEN- / PROBANDENBEZOGENE QUALITÄT .....	91
STUDIENZENTRUMSBEZOGENE QUALITÄT .....	92
ORGANISATION DER PATIENTENAUFNAHME .....	95
SPONSORBEZOGENE QUALITÄT .....	95
QUALITÄT DER DATENERFASSUNG DURCH MONITORING .....	98
QUALITÄTSSICHERSTELLUNG DURCH AUDITS .....	99
ABSCHLUSSBERICHT EINER KLINISCHEN PRÜFUNG .....	103
BETRUGSVERHALTEN BEI DER KLINISCHEN PRÜFUNG .....	103
ARZNEIMITTELSICHERHEIT .....	103
ZENTRALE ERFASSUNG DER ARZNEITMELNEBENWIRKUNGEN .....	105
ERFAHRUNGEN AUS EINER FDA-INSPEKTION .....	105
<b>Fördernde Institution bei der Durchführung klinischer Studien .....</b>	<b>109</b>
DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT (DFG) .....	109
DEUTSCHE KREBSHILFE .....	109
DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT .....	110
EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH AND CANCER TREATMENT (EORTC) .....	110
KRANKENKASSEN .....	111

---

KRANKENKASSEN UND THERAPIEOPTIMIERUNGSSTUDIEN .....	111
<b>Klinische Studien im Intranet .....</b>	<b>112</b>
<b>Biometrische Planung und Auswertung klinischer Prüfungen .....</b>	<b>119</b>
ENTWICKLUNGSPLÄNE .....	120
BIASKONTROLLE .....	121
KONFIGURATION DER STUDIE .....	123
STUDIENMONITORING / ZWISCHENAUSWERTUNGEN .....	123
DATENERFASSUNG .....	124
STATISTISCHER ANALYSEPLAN .....	124
FALLZAHL .....	126
ZWISCHENAUSWERTUNG UND MONITORING .....	127
INTENTION TO TREAT (ITT) .....	127
PROBLEMATIK VON SUBGRUPPENANALYSEN .....	128
ÜBERLEBENSZEITANALYSE .....	129
METAANALYSE .....	131
<b>Fragen zu klinischen Studien .....</b>	<b>132</b>
<b>Auszüge aus Arzneimittelgesetz .....</b>	<b>137</b>
GEPLANTE EU-WEITE NEUREGELUNGEN ZUR DURCHFÜHRUNG KLINISCHER STUDIEN .....	144
<b>Anhang .....</b>	<b>147</b>

## Abkürzungen

AE (UE)	Adverse Event
AMG	Arzneimittelgesetz
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DD-Log	Drug Dispensing Log
ED	Effektiv Dosis
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good clinical practice
ICH	International Commission of Harmonisation
LD	Letal Dosis
LKP	Leiter der klinischen Prüfung
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
SAE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event)
SOP	Standard Operating Procedure
UE (AE)	Unerwünschtes Ereignis

## Einleitung

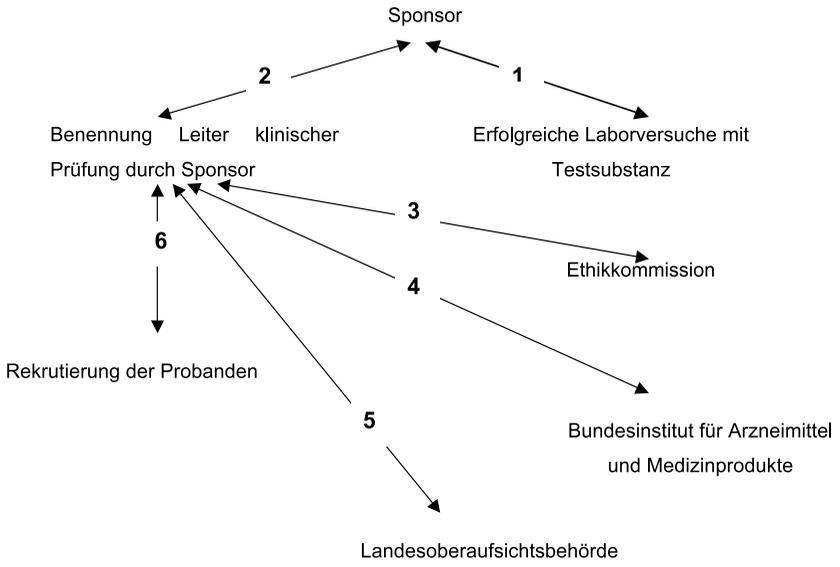
Die Entwicklung neuer Medikamente stellt ein Muss für die Medizin und Pharmazie dar. Damit sind viele Hoffnungen verbunden, Leben zu retten bzw. die Lebenserwartung und -qualität zu erhöhen. Die Arzneimittelentwicklung stellt eine große Herausforderung für die Wissenschaft dar, da die neuen Substanzen in aufwendigen Verfahren auf ihre Wirksamkeit und ihre Unbedenklichkeit geprüft werden müssen.

Die Erfahrung zeigt, dass aus über 10.000 neu synthetisierten Substanzen nur eine Substanz als Medikament die Marktreife erreicht. Nach der Identifizierung werden die neuen Substanzen in aufwendigen Laborverfahren getestet. Verlaufen die Laborversuche positiv ab, so kann die neue Substanz zum ersten Mal beim Menschen eingesetzt werden. Die Entwicklungszeiten von der Synthese eines Arzneistoffs bis zur Zulassung eines Medikamentes beträgt durchschnittlich 10–12 Jahre und kostet ca. 500 Millionen Euro.

Nach den erfolgreichen Laborversuchen wird ein Prüfplan, in dem alle Ergebnisse der wissenschaftlichen Untersuchungen diskutiert werden, zusammengestellt. Außerdem werden die Abläufe der klinischen Prüfung genau beschrieben. Der Initiator einer klinischen Prüfung wird Sponsor<sup>1</sup> genannt. Er ernennt einen Mediziner, der einschlägige Erfahrungen in der Durchführung klinischer Studien besitzt, als Leiter der klinischen Prüfung (LKP). Bei der Durchführung der klinischen Prüfung soll auf „Gute klinische Praxis (GCP)“ großen Wert gelegt werden. GCP ist ein internationaler ethischer Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Veröffentlichung von klinischen Prüfungen am Menschen. Durch die Einhaltung dieses Standards soll öffentliches Vertrauen gestärkt werden, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der an der klinischen Studie teilnehmenden Patienten gemäss der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die durch die klinische Studie erhobenen Daten glaubwürdig sind. Der LKP reicht alle Unterlagen der betreffenden Studie an seine zuständige Ethikkommission ein. Nach dem Erhalt des positiven Votums der zuständigen Ethikkommission werden alle Unterlagen an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (**BfArM**) oder Paul-Ehrlich-Institut (**PEI**) eingereicht. Erhält der LKP die Bestätigung des BfArM, so kann er die zuständige Landesoberaufsichtsbehörde benachrichtigen. Ab diesem Zeitpunkt können Probanden in die klinische Studie aufgenommen werden.

---

1 Sponsor ist in der Regel eine Firma aus der Pharmaindustrie.



## Arzneimittelentwicklung

Die Arzneimittelentwicklung ist sehr aufwendig. 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“ Methoden soll eine Risikoabschätzung nach der Identifizierung neuer Substanzen durchgeführt werden.

Die Arzneimittelentwicklung kann grob in 4 Schritten unterteilt werden:

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

### 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 z. B. 9-cis Retinsäure, Roacutan

### LABORVERSUCHE

Laborversuche werden in „in-vitro-“ und „in-vivo“-Versuche unterteilt. Bei den Versuchen „in-vitro“ wird die Wirkung der Substanzen auf isolierte Zellkulturen<sup>2</sup>, Bakterien und Rezeptoren<sup>3</sup> überprüft. Im Gegensatz zu den Versuchen „in-vitro“ läuft der „in-vivo“ Laborversuch bei Nagern (Ratte, Maus, Hamster) und Nicht-Na-

---

2 Zellkultur bedeutet Vermehrung und Wachstum von Zellen in-vitro einschließlich der Kultur von Einzelzellen. In Zellkulturen können sich die Zellen nicht mehr in Gewebe organisieren.

3 Rezeptoren sind Reaktionsorte an der Zelle, deren Veränderung eine Wirkung auslöst.

gern (Kaninchen, Hund, Affen, ...) <sup>4</sup> ab. Um eventuelle Übertreibungen bei den Tierversuchen zu beschränken, gibt es gesetzliche Bestimmungen. So besagt 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.“*

Durch diese Laborversuche müssen toxikologische <sup>5</sup> 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.

### **Toxizität**

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 isolierte Gewebe hat 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.

- 
- 4 Tiere, die für Tierversuche eingesetzt werden, werden speziell zu diesem Zweck gezüchtet, wie z. B. transgene Tiere. In das Erbgut dieser Tiere wurde ein fremdes Gen eingebracht. Das Ziel dieses Gens ist die Produktion des entsprechenden Proteins im Organismus des Tieres. Somit kann das Gen im Erscheinungsbild des Tieres oder seiner Körperfunktionen erkennbar werden. Diese Art der Experimente sollen insbesondere zur Aufklärung der Funktion bestimmter Gene und ihrer Umsetzung in die entsprechenden Proteine beitragen.
  - 5 Toxizität beschreibt eine Veränderung üblicher physiologischer Funktion eines Organismus bzw. Zellen, die durch verschiedene äußere Einflüsse bedingt sein kann.

Die Prüfungen werden unterteilt in:

- Toxizität bei einmaliger Verabreichung
- Toxizität bei wiederholter Verabreichung

#### *In-vivo Toxizität bei einmaliger Verabreichung*

Diese Prüfung muss an zwei oder mehr Arten von Säugetieren bekannten Stammes durchgeführt werden. Mindestens zwei Verabreichungswege sollen angewandt werden. Ein Verabreichungsweg soll dem Verabreichungsweg beim Menschen identisch oder dem ähnlich sein. Der andere Verabreichungsweg soll eine systematische Belastung durch die Prüfsubstanz sicherstellen. Die Dauer der Beobachtungszeit beträgt in der Regel zwischen 7 und 14 Tagen. Bei allen Tieren, die während des Beobachtungszeitraumes verenden bzw. überleben, wird eine Biopsie vorgenommen.

#### *In-vivo Toxizität bei wiederholter Verabreichung*

Das Ziel dieser Verabreichung ist die Feststellung physiologischer und pathologischer Veränderungen infolge der wiederholten Verabreichung eines wirksamen Bestandteiles bzw. einer Wirkstoffkombination. Außerdem werden verschiedene Dosierungen überprüft. In der Regel werden zwei Prüfungen durchgeführt.

- Die kurze Prüfung dauert zwischen zwei bis vier Wochen.
- Die Dauer der längeren Prüfung (zwischen drei bis sechs Monaten) hängt von den Bedingungen der klinischen Anwendung ab. Durch diese Prüfung sollen die Unschädlichkeitsgrenzen des geprüften Arzneimittels festgestellt werden.

#### ***Embryonal / fötale Toxizität***

Bei dieser Prüfung wird die Frucht auf toxische insbesondere teratogene<sup>6</sup> Wirkungen untersucht. Zu diesem Zweck wird das zu prüfende Arzneimittel dem weiblichen Tier während der Trächtigkeit verabreicht.

---

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

### ***Mutagene Wirkung***

Bei dieser Untersuchung soll die Wirkung des Arzneimittels auf Genen von Individuen oder von Zellen aufgezeigt werden. An den Zelllinien<sup>7</sup> werden mittels der in den einzelnen Regionen des Gens häufig vorkommende Veränderungen die Potenz der betreffenden Substanz nachgewiesen.

### ***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 krebsfördernde Wirkung erwiesen ist
- diese Stoffe während der langfristigen toxikologischen Prüfungen verdächtige Veränderungen verursacht haben
- diese Stoffe bei Tests verdächtige Wirkungen gezeigt haben

### ***Pharmakodynamik (Einflüsse des Pharmakons auf den Organismus)***

Darunter werden die durch das Arzneimittel verursachten Veränderungen der normalen oder experimentell veränderten Funktionen des Organismus zusammengefasst. Die 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.

### ***Dosis-Wirkungs-Beziehungen***

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

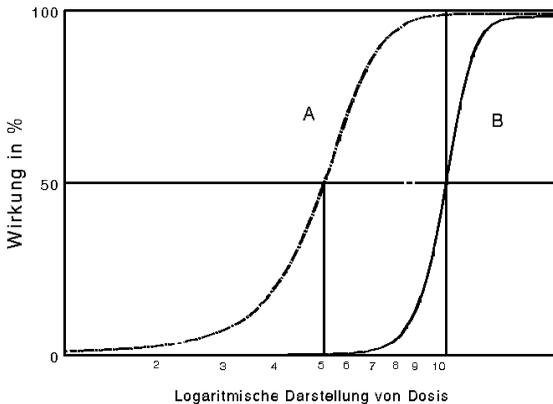
- Lineare Abhängigkeit. Wird die Dosis verdoppelt, verdoppelt sich auch die Wirkung.

---

<sup>7</sup> Um eine genetisch möglichst einheitliche Zellpopulation zu haben, werden Zellen verschiedener Abstammung gezüchtet. Dabei versucht man eine Zellpopulation aus der Primärkultur einer isolierten Zelle zu züchten. Eine Zelllinie besteht aus zahlreichen Unterlinien der Zellen, aus denen die Primärkultur ursprünglich bestand.

- Nichtlineare Abhängigkeit. Die Wirkung nimmt mit steigender Dosis zu und erreicht schließlich ein Maximum, das auch bei weiterer Erhöhung der Dosis nicht überschritten wird.

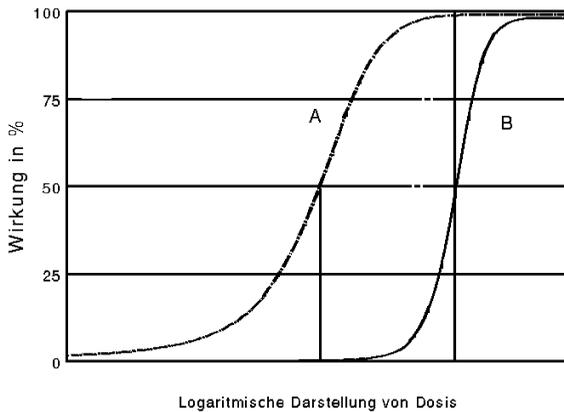
**Abbildung 1:** Dosis-Wirkungs-Kurve zweier Substanzen gleicher Steilheit aber verschiedener Lage



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. Betrachtet 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.

**Abbildung 2:** Dosis-Wirkungs-Kurve einer therapeutisch erwünschten Wirkung und einer 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 um so 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 zu therapeutischer Wirkung steigen die unerwünschten Wirkungen weiter an.

#### *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 Fettgewe-

be 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.

### *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<sub>50</sub>** und **LD<sub>50</sub>** ermittelt werden.

- **ED<sub>50</sub>** (effektiv Dosis) gibt die Dosis wieder, bei der 50 % der Individuen die erwartete Wirkung zeigen.
- **LD<sub>50</sub>** (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, um so 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 therapeutisch und tödlicher Wirkung aufgezeichnet werden. Verlaufen die beiden Kurven annähernd parallel, so kann man eine zuverlässige Aussage von der Sicherheit der Substanz machen. Zur Berechnung erweist sich der Quotient  $LD_{25} / ED_{75}$  als vorteilhaft.

### *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 die Schädigungen der Leber und Niere. Eine Reduktion der Leberfunktion durch Lebererkrankungen oder leberwirksame Gifte kann eine Verminderung der enzymatischen Inaktivierung der auf-

genommenen Substanzen (z. B. Medikamente) bewirken und damit die Empfindlichkeit steigern.

### *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

### *Physiologische Wirkung des Pharmakons*

Jedes Pharmakon entfaltet seine Wirkung im Organismus auf einen 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 Neurotransmitter<sup>8</sup>.
  - 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 synaptischen<sup>9</sup> Spalt hinausdrängen.
  - 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). Er stört die Speicherung von Noradrenalin.
  - Hemmung der Enzyme, die Neurotransmitter synthetisieren.

---

8 Neurotransmitter sind Überträgerstoffe, die eine feuernende 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.

9 An der Kontaktstelle zwischen den Nervenzellen besteht ein Spalt, der sogenannte synaptische Spalt.

- Rezeptortheorie. Rezeptoren sind die Reaktionsstelle an der Zelle. Die Wirksubstanzen können Veränderungen an Rezeptoren auslösen, wodurch eine Reaktion bzw. eine Wirkung ausgelöst wird.

### ***Pharmakokinetik (Einflüsse des Organismus auf das Pharmakon)***

Die Resorption, die biologischen Veränderungen (Biotransformation) und die Ausscheidung einer Substanz im Organismus wird als Pharmakokinetik des Stoffes genannt.

#### *Resorption*

In der Regel werden Substanzen fern von ihrer Wirkstelle dem Organismus zugeführt. Sie gelangen erst durch Verteilung im Körper dahin, wo sie wirken sollen. Die Voraussetzung für das Zustandekommen einer pharmakologischen Dosis ist daher das Vorhandensein bzw. Anreicherung der Testsubstanz an der Wirkstelle. Gelangt ein Pharmakon nach intravenöser Zufuhr oder nach Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt in den Blutkreislauf, so wird sie durch die Blutströmung zwar sehr schnell im Blut, nicht aber in jedem Fall auch im gesamten Körperwasserraum gleichmäßig verteilt. In den meisten Fällen befindet sich jedoch sein Reaktionspartner an oder in Gewebezelle. Um dorthin zu gelangen, muss das Pharmakon die Blutbahn verlassen und in den intravasalen Raum<sup>10</sup> gelangen. Der intravasale Raum wird vom Gewebe im ganzen Organismus durch die Wand der Blutgefäße getrennt. Die Membraneigenschaften der Blutgefäßwand und die Eigenschaften anderer zwischengeschalteter Membranen können jedoch von Ort zu Ort außerordentlich verschieden sein. Daher ist auch die Zugänglichkeit der extravasalen Räume im Organismus sehr verschieden. Zum Beispiel, die Blut-Hirn-Schranke stellt für manche Pharmaka so ein großes Hindernis dar, dass das Hirngewebe von ihnen nicht erreicht werden kann.

### ***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.

---

10 Der intravasale Raum ist der Raum innerhalb der Gefäße.

***Lokale Verträglichkeit***

Die lokale Verträglichkeit untersucht die Verträglichkeit des Stoffes an Stellen des Körpers, die infolge der Verabreichung mit dem Erzeugnis in Berührung kommen können.

## Humane Versuche

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. 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.

Klinische Studien sind systematische Untersuchungen am Menschen, um 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. 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 verschiedenen Phasen unterteilt (Phase I bis IV). Sehr klare Abgrenzungen sind nicht möglich zwischen den verschiedenen Phasen der klinischen Studien. Vielmehr bestehen unterschiedliche Auffassungen im Hinblick auf Methodologie und Details. Klinische Studien der Phase I, II und III werden in der Regel in der Form der kontrollierten Studien als offen, Blind- oder Doppelblindversuche angelegt. Diese Bedingungen herrschen gelegentlich auch bei der Durchführung der klinischen Studien der Phase IV. In diesen Fällen werden die Patienten bzw. gesunde Versuchspersonen 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.

Bei offenen Studien wissen die Patienten, welcher Gruppe sie angehören. Im Gegensatz zu den offenen Studien wissen sie bei Blindprüfungen nicht, ob sie das Prüfpräparat, das Standardpräparat oder das Placebo erhalten.

Neben den klinischen Studien, die für die Zulassung eines neuen Medikamentes oder Verfahrens einen Muss darstellen, gibt es andere Formen der klinischen Studien. Die wichtigsten sind:

- ▶ Therapieoptimierungsstudien
- ▶ Anwendungsbeobachtungen
- ▶ Heilversuche
- ▶ Arzneimittelverordnungsstudien
- ▶ Placebokontrollierte Studien
- ▶ Epidemiologische Studien

### **PHASE I STUDIEN**

Der erste Einsatz eines neuen 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 bei gesunden Menschen. Ausgenommen von dieser Regel ist der Einsatz von neuen Arzneimitteln in Onkologie und Behandlung von Immunschwäche Krankheit (AIDS), da es aus der Rücksicht auf die Gesundheit der Probanden nicht vertretbar ist, diese Arzneimittel an gesunde Probanden zu prüfen. Weiterhin spricht man von Phase I Studie, wenn erstmalig die Interaktionen zwei bereits bekannte sogar zugelassene Medikamente miteinander untersucht werden.

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

- Geringe Anzahl der gesunden Probanden (zehn bis 50 Probanden)
- Dosisfindungsstudien
- Prüfmittleinsatz bei gesunden Probanden mit Ausnahme von Krebsmittel, Arzneimittel zur Behandlung von AIDS und Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen

### ***Rechtliche Voraussetzungen für Phase I Studien***

Vor dem Beginn der Phase I Studien müssen folgende Schritte durchgeführt werden:

- Einholung des Votums der zuständigen Ethikkommission
- Anzeige der Studie bei BfArM. Zur Beweissicherung besteht eine Vorlagepflicht von Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologische Prüfung, der dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende Prüfplan mit Angabe von Prüfern und Prüforten und das Votum der zuständi-

gen Ethikkommission des Leiters der klinischen Prüfung bei der zuständigen Bundesoberbehörde.

- Anzeige der Studie bei der zuständigen Landesoberaufsichtsbehörde
- Schriftliche Einverständniserklärung der Probanden bzw. der Patienten

## **PHASE II STUDIEN**

Phase II Studien sind therapeutische Pilotuntersuchungen. Sie werden zum Nachweis einer Aktivität und zu einer Bewertung der Unbedenklichkeit der aktiven Substanz nach Kurzzeitanwendung bei Patienten mit definierten Erkrankungen durchgeführt, für deren Behandlung das Arzneimittel vorgesehen ist. Dosis/Dosierungsfindungsstudien werden durchzuführen sein, um eine Abklärung der Beziehung zwischen Dosis und Response festzustellen. Das Ziel ist eine optimale Ausgangssituation 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

### ***Rechtliche Voraussetzungen für Phase II Studien***

Vor dem Beginn der Phase II Studien müssen folgende Schritte durchgeführt werden:

- Einholung des Votums der zuständigen Ethikkommission
- Anzeige der Studie bei BfArM. Zur Beweissicherung besteht eine Vorlagepflicht von Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologische Prüfung, der dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende Prüfplan mit Angabe von Prüfern und Prüforten und das Votum der zuständigen Ethikkommission des Leiters der klinischen Prüfung bei der zuständigen Bundesoberbehörde.
- Anzeige der Studie bei der zuständigen Landesoberaufsichtsbehörde
- Schriftliche Einverständniserklärung der Patienten

### **PHASE III STUDIEN**

Diese Studien werden an größere Patientengruppen durchgeführt. Sie sollen Aussagen zu der Risiko/Nutzabwägung 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 doppelblinden randomisierter 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

#### ***Rechtliche Voraussetzungen für Phase III Studien***

Vor dem Beginn der Phase III Studien müssen folgende Schritte durchgeführt werden:

- Einholung des Votums der zuständigen Ethikkommission
- Anzeige der Studie bei BfArM. Zur Beweissicherung besteht eine Vorlagepflicht von Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologische Prüfung, der dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende Prüfplan mit Angabe von Prüfern und Prüforten und das Votum der zuständigen Ethikkommission des Leiters der klinischen Prüfung bei der zuständigen Bundesoberbehörde.
- Anzeige der Studie bei der zuständigen Landesoberaufsichtsbehörde
- Schriftliche Einverständniserklärung der Patienten

### **PHASE IV STUDIEN**

Die Arzneimittel, die bei diesen Studien eingesetzt werden, sind in der Regel schon bereits zugelassen. Nach der Markteinführung werden alle besondere Vorkommnisse dem Hersteller und den Aufsichtsbehörden (Bundesgesundheitsamt) gemeldet. Dadurch will man gewährleisten, dass eine noch nicht vorhersehbare Nebenwirkung registriert werden kann.

### ***Rechtliche Voraussetzungen der Phase IV Studien***

Vor dem Beginn der Phase IV Studien müssen folgende Schritte durchgeführt werden:

- Einholung des Votums der zuständigen Ethikkommission
- Anzeige der Studie bei BfArM. Zur Beweissicherung besteht keine Vorlagepflicht von Unterlagen bei der zuständigen Bundesoberbehörde.
- Anzeige der Studie bei der zuständigen Landesoberaufsichtsbehörde
- Schriftliche Einverständniserklärung der Patienten

### **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 Lymphomen und Leukämie.

### ***Rechtliche Grundlage***

Vor dem Beginn der Therapieoptimierungsstudien müssen folgende Schritte durchgeführt werden:

- Einholung des Votums der zuständigen Ethikkommission
- Anzeige der Studie bei BfArM. Zur Beweissicherung besteht keine Vorlagepflicht von Unterlagen bei der zuständigen Bundesoberbehörde.
- Anzeige der Studie bei der zuständigen Landesoberaufsichtsbehörde
- Schriftliche Einverständniserklärung der Patienten

### **ANWENDUNGSBEOBACHTUNG**

Anwendungsbeobachtungen (§ 67 Absatz 6 Arzneimittelgesetz<sup>11</sup>) sind Beobachtungsstudien, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung verkehrs-

---

11 § 67, Abs. 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.“

fähiger 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 diese der zugelassenen Indikation entsprechen. Anwendungsbeobachtungen kommen auch bei gesunden Personen etwa bei Anwendungsbeobachtung von Impfungen vor.

Bei den Anwendungsbeobachtungen werden:

- keine Ein- und Ausschlusskriterien vorgegeben.
- keine zusätzlichen Maßnahmen vom Auftraggeber der Studien vorgegeben.
- kein Prüfplan 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 Kohortenstudie<sup>12</sup>. Sie kann auch auf geeignete pharmakologische Datenbeständen epidemiologischen Erhebungen basieren. Die Anwendungsbeobachtungen sind eines von mehreren methodischen Instrumenten, um Erkenntnisse zu auf dem Markt verfügbaren Arzneimitteln zu gewinnen.

Mögliche Ziele von Anwendungsbeobachtung sind:

- das Gewinnen von Erkenntnissen über Ordnungsverhalten und Verschreibungsgewohnheiten, Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformationen, Ak-

---

12 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.

zeptanz 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. 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.

### ***Rechtliche Grundlage***

Da eine Anwendungsbeobachtung prospektiv (ggf. mit zurückverlegtem Anfangspunkt) durchgeführt wird und sich in Anlage und Durchführung an einer Kohortenstudie orientiert, müssen keine rechtlichen Schritte beachtet werden.

## **HEILVERSUCHE**

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 Heilversuch unter der Verantwortung des behandelnden Arztes durchgeführt werden. Somit liegt diese Entscheidung im Ermessen des behandelnden Arztes.

### ***Rechtliche Grundlage***

Da die Heilversuche definitionsgemäß keine klinischen Prüfungen sind, sondern rechtlich gesehen Handlungen aus rechtfertigtem Notstand (§34 StGB), so übernimmt der Hersteller der Substanz normalerweise keine Mitverantwortung an dem Heilversuch. Aus diesem Grund ist er nicht verpflichtet eine Probandenversicherung (§40 Abs. 1 Nr. 8 AMG) abzuschließen. Außerdem ist nicht notwendig eine Ethikkommission einzuschalten.

Als Therapieversuch gilt gemäß StGB §34: „Wer in einer gegenwärtigen, nicht anders abwendbare Gefahr für Leben, Leib, Freiheit, Ehre, Eigentum oder ein ande-

res Rechtsgut einer 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 angemessenes Mittel ist, die Gefahr abzuwenden.“

Vor Beginn eines Heilversuchs müssen folgende Schritte eingeleitet werden:

- ▶ Patienteneinverständnis gemäß der allgemeinen Therapie
- ▶ Schriftliche Dokumentation der Verantwortungsübernahme

### **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 von einem Medikament mit den 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.

### **PLACEBOKONTROLLIERTE STUDIE**

Die Anwendung placebokontrollierter Studien ist notwendig, wenn eine gesicherte Therapiealternative fehlt. Ist eine gesicherte Therapiealternative vorhanden, kann eine placebokontrollierte Studie unter folgenden Gesichtspunkten akzeptabel sein:

- ▶ wenn die Beurteilung einer prophylaktisch, diagnostisch oder therapeutische Methode aus zwingenden und wissenschaftlich fundierten Gründen notwendig ist, jedoch aus ethischer Sicht vertretbar ist.
- ▶ Wenn die Patienten mit Placebothherapie kein zusätzliches 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.

### **EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN**

Epidemiologische Studien überprüfen das Auftreten und die Verteilung der Krankheiten, sowie deren Ursachen und Risikofaktoren in der Bevölkerung.

Epidemiologische Studien können folgendermaßen durchgeführt werden:

- ▶ Retrospektiv
- ▶ Prospektiv

## 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 aus dem Prüfplan zu entnehmen, unter denen die klinische Studie durchgeführt und überwacht wird. Der Prüfplan wird von einer Arbeitsgruppe erstellt, zu der u. a. ein medizinischer Fachreferent, Monitor, Mitarbeiter der Biometrie und der Arzneimittelsicherheit angehören.

Der Prüfplan kann folgendermaßen aufgebaut sein:

- Titelblatt beinhaltet Informationen zu Studientitel, Prüfpräparat, Projektnummer, Studiennummer, Prüfungsleiter, Sponsor, Projektleiter, Monitor, Version Nr. und Erstellungsdatum.
- Studienkurzfassung einschließlich Einschluss- und Ausschlusskriterien
- Inhaltsverzeichnis
- Einleitung und wissenschaftliche Begründung
- Ziel der klinischen Prüfung
- Patientenkollektiv

- i. Einschlusskriterien
- ii. Ausschlusskriterien
- iii. Besonderheiten
- Studienmedikation
- Studienablauf
  - iv. Behandlung
  - v. Dosismodifikation
  - vi. Empfehlung zur Behandlung von spezifischen Toxizitäten
  - vii. Behandlungsdauer und Follow-Up
  - viii. Begleitmedikation
  - ix. Screening vor Studie
  - x. Registrierung der Probanden
  - xi. Untersuchungen im Verlauf der Studie
  - xii. Untersuchungen am Ende der Studie
  - xiii. Follow-Up nach Ende der Studie
  - xiv. Abbruch der Studie bzw. das Herausnehmen der einzelnen Patienten aus der Studie
- Bestimmung von Nutzen und Effektivität
- Datenanalyse und statistische Besonderheiten
- Nebenwirkungen und Toxizität
- Studienmedikation
- Administrative Aspekte
- Anhang
  - 1. Patientenaufklärung
  - 2. Patienteneinverständniserklärung
  - 3. Deklaration von Helsinki
  - 4. Versicherungsbedingungen
  - 5. Bedingungen für die Benutzung der Studieninformationen und Publikationen
- Literaturangaben

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

## **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.

### ***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 erreichen:

- Vermeidung der Einbeziehung von Patienten mit erhöhtem Risiko
- Sicherstellung der Teilnahme von geeigneten Patienten

Einen Einschluss in die Studie erfordert die genaue Einhaltung aller Kriterien.

## **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 zur Prüfmedikation
- Therapeutische Effekte unter Angabe der behandelten Patienten
- Verträglichkeit
- Sicherheit
- Nutzen der neuen Prüfsubstanz bzw. Behandlungsmethode

## **Ziel der klinischen Prüfung**

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

## **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 vorgegeben 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.

### **STUDIENMEDIKATION**

In diesem Abschnitt werden die Medikamente, die während der klinischen Prüfung eingesetzt werden, beschrieben. Dabei werden die Kriterien zur Bereitstellung, Lagerung, Dosierung und Abgaben beschrieben, sowie die Pflicht über die Dokumentation von Drug-Dispensing-Logs (DD-Logs). Die Prüfmedikation muss vor unerlaubtem Zugriff gesichert sein. Bei einer doppelblinden randomisierten Studie erhält der Prüfarzt einen Notfallumschlag, in dem die Bezeichnung der jeweilig zu verwendeter Prüfmedikation beschrieben ist.

### **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.

### **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.

### **SCHRIFTLICHE PATIENTEN-/PROBANDENINFORMATION**

Versuche mit 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 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 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)
- aktueller Kenntnisstand über die neue Therapiemaßnahme
- 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 für Versicherungsschutz
  - postalische Versicherungsanschrift und Telefonnummer
  - Policennummer und Höchstsumme
  - Verlust des Versicherungsschutzes bei Fehlverhalten
  - Versicherungsobligationen
- 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.

## **Titel der Studie**

Prüfärzte

Telefonnummer für Rückfragen:

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihr Arzt hat bereits Ihnen mitgeteilt, dass Sie an ..... erkrankt sind. Möglicherweise kann durch die Behandlung mit ..... eine Heilung (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 haben.

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 weiterwächst. 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 zur Zeit 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 versicherte 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 Dokumentationsbogen sicherzustellen, müssen die anonymisierten Dokumentationsbogen 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.

## SCHRIFTLICHE EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Nach § 41 Nr. 6 AMG soll die Einwilligung zur Teilnahme in 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. 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 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 studienrelevanten 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 den 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 und ihre Genehmigung erteilen. Wenn in Notfallsituationen keine Einwilligung des Patienten erfolgen kann, sollte die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters eingeholt werden. Ist der gesetzliche Vertreter nicht er-

reichbar, 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 eingewilligt 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 soll 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.

Nach dem ausführlichen Aufklärungsgespräch gibt der Proband seiner Zustimmung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung durch die Unterschreibung einer schriftlichen Einwilligungserklärung. 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

**SCHRIFTLICHE EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG*****Titel der Studie***

Ich,.....geb.:.....  
wurde durch den Prüfarzt ..... über Wesen, Zielsetzung und Ablauf, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung und was von mir erwartet wird, sowie über erwartete Wirksamkeit, Nebenwirkungen und absehbare Risiken aufgeklärt. Die schriftliche Patienteninformation wurde mir ausgehändigt. Ich habe ausreichend Zeit gehabt, diese zu lesen und Fragen zu stellen. Den Inhalt habe ich verstanden und alle meine Fragen klären können. Weitere Informationen kann ich jederzeit bei meinem Prüfarzt erfragen. Ich bin über eine Probanden-/Patientenversicherung informiert. Außerdem sind mir die sich aus der bestehenden Versicherung ergebenden Verpflichtungen bekannt. Ich bin einverstanden an dieser Arzneimittelprüfung einschließlich der damit notwendigen Untersuchungen teilzunehmen. Ich behalte mir jedoch vor, jederzeit aus der Prüfung auszuschneiden.

***Datenschutzrechtliche Einwilligung***

Meine im Zusammenhang mit dieser klinischen Prüfung erhobenen Daten werden außer in meiner Krankenakte auch auf einem sogenannten Prüfbogen festgehalten, der - anstatt mit meinem Namen - nur mit einer anonymen Kennziffer versehen ist. Ich bin damit einverstanden, dass die so erhobenen Daten anonymisiert weitergeleitet und entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen archiviert werden. Ich bin damit einverstanden, dass die anonymisierten Dokumentationsbogen jedoch durch Angehörige staatlicher Gesundheitsbehörden und durch besonders geschulte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Mitarbeiter des Sponsors mit den Originaldaten verglichen werden.

Eine Kopie der Patienteninformation wurde mir überlassen. Meine Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Ich weiß, dass ich meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ohne Angabe von Gründen jederzeit zurücknehmen kann. Meine Weiterbehandlung wird dadurch nicht beeinflusst.

***Handschriftliche Ort, Datum und Unterschrift des Probanden/Patienten***.....  
Ort, Datum.....  
Unterschrift.....  
Initialen des Patienten***Ort, Datum und Unterschrift des aufklärenden Prüfarztes***.....  
Ort, Datum.....  
Unterschrift

## **AMENDMENTS**

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 vorgelegt werden. Stimmt die Ethikkommission den Inhalt eines Amendments zu, so treten diese Veränderungen in Kraft.

Manchmal sollen 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.

## **VERSICHERUNG DER PROBANDEN**

Vor der Durchführung einer klinischen Prüfung muss für die Probanden und 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.

Verletzt bei einer kontrollierten Studie ein zugelassenes Arzneimittel, welches als Vergleichspräparat eingesetzt wurde, einen Patienten oder Probanden, so haftet der pharmazeutische Unternehmer, der das Vergleichspräparat unter seinem Namen in Verkehr gebracht hat (§ 84 AMG). 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 eine andere medizinische Behandlung nur im Einvernehmen mit dem Prüfarzt unterziehen.
- Patienten müssen eventuell auftretende Gesundheitsschädigung, 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.

## Ethikkommissionen

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.

### ENTSTEHUNG DER ETHIKKOMMISSION

Der Versuch am Menschen stellte bis Ende des 19. Jahrhunderts kein ethisches Problem dar. Dies wandelte sich seit Mitte des 20. Jahrhunderts mit der Einführung der modernen Naturwissenschaften. Nach dem Zweiten Weltkrieg wurden die Zulässigkeit und die ethischen und rechtlichen Grenzen der Versuche am Menschen in erheblichem Umfang Gegenstand öffentlicher Diskussion und Besorgnis. In dieser Zeit waren aus unterschiedlichen Quellen Informationen über zweifelhafte Versuche am Menschen, insbesondere die Menschenversuche in den Lagern der Nationalsozialisten in das Bewusstsein der Öffentlichkeit geraten. Außerdem zeigte der Forschungsdrang vereinzelter Prüfärzte 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 sogenanntes „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 den „review committees“.

Aber diese und andere Maßnahmen und Vorkehrungen gegen nicht verantwortbare Versuche am Menschen erwiesen sich als unzureichend. Im Jahre 1960 erteil-

te 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 2 Richtlinien für Experimente am Menschen entwickelt und nur 16 benutzen besondere Einwilligungsformulare.

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 Abs.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 hatte.
- Forschungsgelder für Versuche am Menschen nur noch bewilligt wurden, wenn dem Antrag das positive Votum einer Ethikkommission beilag.

## **AUFGABEN VON ETHIKKOMMISSIONEN 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
- Begutachtung 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), auftretenden unerwünschten Ereignisse (SAE) und Nebenwirkungen benachrichtigt werden. Im Falle einer Änderung des Prüfplans muss ein neues Votum abgegeben werden.

## **ARBEITSWEISE VON ETHIKKOMMISSIONEN IN DER KLINISCHEN FORSCHUNG**

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

- Prüfplan
- Investigator Broschüre (enthält Information(en) zum prüfenden Produkt)
- schriftliche Aufklärung des Probanden/ Patienten
- Einverständniserklärung des Probanden/ Patienten
- Versicherungspolice
- sowie andere Informationen zu der jeweiligen klinischen Studie.

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?
- Entspricht 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 obengenannten Punkte erfolgt das Votum der Ethikkommission. Die Stellungnahme der Ethikkommission kann sein:

- Zustimmung
- zustimmend mit Bedingungen
- ablehnend mit Begründung

### **ABLEHNUNG DER ETHIKKOMMISSION**

Wenn das Ethikvotum negativ ausfallen sollte und der Leiter der klinischen Prüfung oder pharmazeutische Unternehmen der Ablehnung der Ethikkommission nicht zustimmen, kann die Bundesoberbehörde eingeschaltet werden. Die Bundesoberbehörde hat in diesem Fall „Clearing Funktion“. Widerspricht diese einen Antrag nicht innerhalb 60 Tagen nach Eingang der Unterlagen<sup>13</sup>, so kann mit der klinischen Prüfung begonnen werden.

### **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-Anforderungen 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, sollten aber nicht an der Abstimmung teilnehmen
- Hinzuziehung der Experten für besondere Fragestellungen

In den SOP der Ethikkommissionen sind folgende Aspekte geregelt:

1. die Zusammensetzung der Kommission (Namen, Qualifikation und die rechtliche Grundlage der Mitglieder)
2. Ablauf der Sitzungen

---

<sup>13</sup> Nach § 40 Satz 1 Nr. 6 sind die benötigten Unterlagen: Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologische Prüfung, Prüfplan mit Angabe von Prüfern und Prüforten und die Voten der Ethikkommissionen.

3. Durchführung des Erstvotums einer Studie
4. Durchführung aller fortlaufenden Begutachtungen einer Studie
5. Häufigkeit der fortlaufenden Begutachtungen
6. Vorgehen bei abgekürzten Verfahren und Nachreichen kleinerer Änderungen schon begutachteten Studien
7. Deutlich machen, dass der Beginn einer Studie erst nach Erhalt des positiven Votums begonnen werden darf.
8. Deutlich machen, dass jede Abweichungen oder Änderungen der Studie die Genehmigung der zuständigen Ethikkommission bedarf. Keine 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. neue 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 dokumentiert werden. Außerdem müssen alle relevanten Unterlagen wie SOP's, Mitgliederlisten, eingereichte Unterlagen, Sitzungsprotokolle und Korrespondenz bis mindestens 3 Jahre nach Beendigung der Studie aufbewahrt werden. Bei Bedarf können Prüfarzte, Auftraggeber und Behörden SOP's und Mitgliederlisten einsehen.

### **ZUSAMMENSETZUNG VON ETHIKKOMMISSION**

Nach den ICH-GCP-Empfehlungen soll die Zusammensetzung der Ethikkommission gewährleisten, dass die Mitglieder zusammen ausreichende Kenntnisse und Erfahrungen haben, 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. Die Ethikkommission besteht aus 4 ärztlichen und 3 nichtärztlichen Mitglieder. Ein nichtärztliches Mitglied muss die Befähigung zum Richteramt haben, ein weiteres nicht ärztliches Mitglied soll den Bereich der Kirchen repräsentieren. Für jedes Mitglied werden mehrere Stellvertreter bestellt.

- ▶ Arzt
- ▶ Laie
- ▶ Geistliche

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

### **ANTRAG AN ETHIKKOMMISSION**

Der Antrag an Ethikkommission soll folgende Dokumente enthalten:

- Prüfplan
- Investigator Broschüre
- Schriftliche Aufklärung der Patienten
- Einverständniserklärung
- Produktinformation
- Andere weiterführende Informationen
- Wissenschaftlicher Lebenslauf der Prüfer
- Kopie der Bestätigung der Probandenversicherung
- Kopie des CE-Zertifikats (nur bei Medizinprodukt, falls vorhanden)
- Votum/Voten anderer Ethikkommissionen falls vorhanden (LKP-Votum)
- eine Liste der Verantwortlichen mit Adressen

Nach § 40 Absatz 1 Satz 1 Nr. 6 AMG genügt bei multizentrischen Studien das Votum der zuständigen Ethikkommission des Leiters der klinischen Prüfung. Informiert ein Prüfarzt seiner zuständigen Ethikkommission, dass er sich ausreichend durch die zustimmende Bewertung der für den Leiter der klinischen Prüfung beraten betrachtet, so ist es für die nach den Berufsordnungen der Ärzte erforderliche Anhörung einer lokalen Ethikkommission ausreichend.

### **MELDEPFLICHT GEGENÜBER ETHIKKOMMISSION**

Nach AMG §40 Absatz 1 muss Ethikkommission bei schwerwiegenden und unerwarteten Vorkommnissen, welche die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der klinischen Prüfung gefährden, benachrichtigt werden. Diese Meldepflicht gilt nicht nur für die national durchgeführten Studien, sondern auch für die international durchgeführten Studien. Sollte ein Medikament im Ausland

bereits zugelassen sein, besteht diese Meldepflicht weiterhin, da sich die Informationen für die in Studien befindlichen Patienten von Nutzen sein können. Diese Informationen können eventuell eine Änderung der Risiko-Nutzen-Bewertung bewirken. Bei multizentrischen Studien besteht die Meldepflicht nur gegenüber der Ethikkommission, die für den Leiter der klinischen Prüfung zuständig ist. In der Praxis hat sich als positiv erwiesen, wenn jeder Prüfarzt seiner zuständigen Ethikkommission in Kenntnis setzt. Jedoch muss der Leiter der klinischen Prüfung seine zuständige Ethikkommission unverzüglich unterrichten. Im Regelfall muss die Ethikkommission innerhalb 15 Tagen benachrichtigt werden. Sollte das unerwünschte Ereignis zum Tode bzw. zu lebensbedrohlichen Situationen geführt haben, so muss eine Meldung innerhalb von 7 Tagen erfolgen.

Bei multizentrischen Studien werden innerhalb 15-17 Tagen nachrichtlich „Safety Reports“ an Prüfarzten zugeschickt mit der Aufforderung der Weiterleitung an die Ethikkommission. Weiterhin werden Gesundheitsbehörden benachrichtigt:

- ▶ BfArM oder PEI in Deutschland
- ▶ EMA in London (EU)
- ▶ FDA in USA

## 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). Die Überwachung des Arzneimittelgesetzes ist die Sache der einzelnen Bundesländer

– **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.

– **dezentralen 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-Verkehrbringen eines Arzneimittels erst dann erteilt werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- erwiesene pharmazeutische Qualität
- toxikologische Unbedenklichkeit
- Nachweis hinreichender therapeutischer Wirksamkeit des Arzneimittels
- eine positive Bewertung von Nutzen und Risiken

Mängel der therapeutischen Wirksamkeit des Arzneimittels, die nicht beseitigt werden konnten oder die „a priori“ nicht beseitigbar sind, führen zwingend zur Ablehnung des Zulassungsantrags.

Ein zur Zulassung vorgelegtes Präparat muss ein Fertigarzneimittel<sup>14</sup> sein, welches Arzneimittel im Sinne von § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 AMG ist.

Von der Zulassungspflicht sind nach § 21 Abs. 2 AMG folgende Arzneimittel ausgenommen:

- in bestimmtem Umfang im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebes hergestellte Arzneimittel.
- Arzneimittel, die zur klinischen Prüfung bei Menschen bestimmt sind.

---

<sup>14</sup> Fertigarzneimittel sind nach § 4 Abs. 1 AMG Arzneimittel, die im voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht werden.

- Arzneimittel, die entsprechend § 38 Abs.1 AMG als homöopathische Arzneimittel registriert werden.
- Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen, die durch den Bundesminister von der Pflicht zur Zulassung freigestellt sind (Standardzulassungen), § 36 Abs. 1. AMG. Die Nutzung von Standardzulassungen, die der Apothekenpflicht unterliegen, ist der Bundesbehörde anzuzeigen.
- Bei Arzneimitteln, die unter § 7<sup>15</sup> AMG fallen, ist die Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel zu beachten.

## ZULASSUNGSBEHÖRDEN IN DEUTSCHLAND

Zulassungsbehörden in Deutschland sind:

- ▶ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (**BfArM**): zuständig für alle Humanarzneimittel außer Sera, Impfstoffe und Blutprodukte.
- ▶ Bundesamt für Sera und Impfstoffe „Paul-Ehrlich-Institut“ (**PEI**): zuständig für Sera, Impfstoffe und Blutprodukte.

### *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.

BfArM ist zuständig für:

- ▶ die Zulassung von Arzneimitteln und die Registrierung homöopathischer Arzneimittel. Für die Fragen, ob im konkreten Einzelfall Zulassungs- bzw. Registrierungspflicht besteht, sind oberste Landesgesundheitsbehörden zuständig.
- ▶ die Erfassung und Auswertung von Arzneimittelrisiken, insbesondere von Nebenwirkungen, Gegenanzeigen, Verfälschungen und Wechselwirkungen mit

---

<sup>15</sup> Radioaktive oder solche Arzneimittel, bei deren Herstellung ionisierende Strahlen verwendet wurden.

anderen Mitteln sowie für die Koordination der Schutzmaßnahmen (§§ 62 ff. AMG).

- ▶ Entgegennahme der Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologische Prüfung, der Prüfpläne, Amendments, Safety Reports und der Voten der Ethikkommissionen seitens Pharmaindustrie (§ 40 Abs. 1 Nr. 6 AMG).
- ▶ den Erfahrungsbericht des pharmazeutischen Unternehmers nach § 49 Abs. 6 AMG.
- ▶ Beratung der Bundesregierung

### ***Bundesamt für Sera und Impfstoffe (Paul-Ehrlich-Institut)***

Die Aufgaben des PEI sind:

- ▶ 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 werden die Dokumentation von Feldversuchen und Studien zu Ökotoxizität benötigt
- ▶ der Nachweis validierter Virusinaktivierungsverfahren
- ▶ Herstellungserlaubnis

Zusätzlich führt PEI eigene Laboruntersuchungen zur Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Präparate durch. Da biologische Präparate im Unterschied zu den pharmazeutischen Arzneimitteln eine Chargenprüfungspflicht unterliegen,

muss nach erfolgter Zulassung jede einzelne Charge<sup>16</sup> der Substanz vor dem Verkauf durch PEI freigegeben werden. So wird eine Charge der Substanz vom PEI als zuständige Landesbehörde vor der Chargenfreigabe auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit überprüft.

### **Zulassungsbehörde in EU**

EMA, „European Agency for the Evaluation of Medicinal Products“ ist zuständig für die Zulassung sämtlicher Arzneimittel.

Die Aufgaben von „European Agency for the Evaluation of Medicinal Products“ sind:

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

### **Zulassungsbehörde in USA**

U.S. Food and Drug Administration (FDA) ist zuständig für Arzneimittel, Lebensmittel und Kosmetika.

Die Aufgaben von 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, ...

Damit der Prozess einer neuen Zulassung bei 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 Prüfung, welche eindeutig zeigen müssen, dass das eingesetzte Medikament für Organismus ungefährlich ist und sich zur Bekämpfung der benannten Indikation einsetzen lässt, kann der Zulassungsprozess bearbeitet werden. Während dem Zulassungsprozess kann es zu Inspektionen durch FDA oder in seinem Auftrag kommen, die entweder in klinischen Zentren oder bei Sponsoren und anderen an Studie beteiligten Organisationen durchgeführt werden. Diese Inspektionen kommen zustande:

---

<sup>16</sup> Eine Charge ist die jeweils in einem Herstellungsgang erzeugte Menge eines Arzneimittels. Dies schließt die Etikettierung und Abfüllung ein.

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

Zu Inspektionen werden nicht immer FDA-Inspektoren eingesetzt. Je nach der Wichtigkeit und Inspektionsgrund können Inspektoren, Untersucher oder Spezialuntersucher eingesetzt werden.

### **BEWEISSICHERUNG VOR BEGINN EINER KLINISCHEN PRÜFUNG**

Vor dem Beginn einer klinischen Prüfung müssen Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologische Prüfung, der dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende Prüfplan mit Angabe von Prüfern und Prüforten und das positive Votum der zuständigen Ethikkommission des Leiters der klinischen Prüfung zur Beweissicherung bei der zuständigen Bundesoberbehörde hinterlegt werden. Die zuständige Bundesoberbehörde prüft die eingereichten Unterlagen nur auf Vollständigkeit. Eine inhaltliche Überprüfung der Unterlagen findet in der Regel durch BfArM im Gegensatz zu FDA nicht statt. Dies wird in der neuen Fassung des AMG geändert. Durch Erteilung einer Vorlagennummer wird der Eingang der Unterlagen bestätigt. Die Bundesoberbehörde unterrichtet die zuständige Landesoberbehörden des Leiters der klinischen Prüfung. Bei den bereits zugelassenen oder von der Zulassungspflicht freigestellten Arzneimitteln besteht keine Vorlagepflicht. Aus diesem Grund besteht keine Vorlagepflicht bei den klinischen Prüfungen der Phase IV.

Sollte das Votum der zuständigen Ethikkommission des Leiters der klinischen Prüfung negativ ausfallen, so tritt die zuständige Bundesoberbehörde an die Stelle der Ethikkommission (§ 40 Absatz 1 Satz 3 AMG) ein. Dann werden die Unterlagen der zuständigen Bundesoberbehörde zur Einleitung eines Widerspruchsverfahrens vorgelegt. Innerhalb einer Frist von 60 Tagen prüft die zuständige Bundesoberbehörde an Hand der vorgelegten Unterlagen<sup>17</sup> unter Berücksichtigung der Ablehnungsgründe der Ethikkommission, ob die Voraussetzungen zu einer ethisch vertretbaren Durchführung der klinischen Prüfung gegeben sind. Reagiert die Bundesoberbehörde innerhalb 60 Tagen nach Eingang der Unterlagen bei der zuständigen

---

17 Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologische Prüfung, der dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende Prüfplan mit Angabe von Prüfern und Prüforten und die Ablehnungsgründe der zuständigen Ethikkommission des Leiters der klinischen Prüfung.

Bundesoberbehörde nicht, so kann mit der Durchführung der klinischen Studie begonnen werden.

Für die Einreichung der Unterlagen werden gesonderte Formulare benutzt, die bei BfArM erhältlich sind (s. Anhang).

<http://www.bfarm.de>

### **Antrag auf Zulassung (§ 21 Abs. 3 AMG)**

Antrag auf Zulassung wird von dem pharmazeutischen Unternehmer gestellt, der das Arzneimittel unter seinem Namen in den Verkehr bringen will (§ 4 Abs. 18 AMG). Der Unternehmer muss registriert sein:

- ▶ in der Bundesrepublik Deutschland
- ▶ in einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Gemeinschaft
- ▶ oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum (§ 9 Abs. 2 AMG i.V.m. EWR-Ausführungsgesetz, Artikel 4, Ziff. 1)

Neben den Antragsformularen und Datenbogen (Bundesanzeiger Verlagsgesellschaft) sollen u. a. nach den §§ 22 und 24 AMG folgende Angaben und Unterlagen eingereicht werden.

- ▶ Herstellungserlaubnis. Er wird durch die für den Sitz der Betriebsstätte zuständige Landesbehörde erteilt.
- ▶ Ergebnisse der analytischen, der pharmakologisch-toxikologischen und der klinischen Prüfung (§ 22 Abs. 2 AMG)
- ▶ Sachverständigengutachten<sup>18</sup>. Dort werden die Kontrollmethoden und die Prüfungsergebnisse zusammengefasst und bewertet (§ 24 AMG).
- ▶ die Entwürfe für die Beschriftung von Behältnis, äußerer Umhüllung, Packungsbeilage/Fachinformation (§ 22 Abs. 7 AMG).

### **ABLEHNUNG DES ZULASSUNGSANTRAGS**

Ein Zulassungsantrag kann aus formellen oder aus materiellen Gründen abgelehnt werden. Formelle Gründe, die zur Ablehnung des Zulassungsantrags führen, liegen dann vor, wenn

- ▶ die vorgelegten Unterlagen unvollständig sind

---

<sup>18</sup> Das Sachverständigengutachten zur Qualität besteht aus dem Produktprofil, dem bewertenden Teil und den tabellarischen Übersichten. Das Ziel dieses Gutachtens ist die Ermöglichung einer schnelleren Beurteilung der Qualität durch die Zulassungsbehörde.

- ▶ das Arzneimittel sich von einem zugelassenen bereits im Verkehr befindlichen Arzneimittel in der Bezeichnung und in der Darreichungsform nicht unterscheidet, jedoch in der Art oder Menge der wirksamen Bestandteile.

Materielle Gründe, die zu der Absage des Zulassungsantrags führen, liegen vor, wenn die erforderliche Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht hinreichend nachgewiesen worden sind (§ 25 Abs. 2 AMG).

Durch einen schriftlichen Mängelbericht benachrichtigt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte den Antragsteller. Somit erhält er die Gelegenheit, die beanstandeten Mängeln in den vorgelegten Unterlagen innerhalb einer angemessenen Frist zu beheben. Die Zulassung wird abgelehnt, wenn die sämtlichen Mängel fristgemäß nicht behoben wurden (§ 25 Abs. 4 AMG).

### **GEBÜHREN DER BUNDESÖBERBEHÖRDE**

Für klinische Studien, die gemäß §40 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6 AMG bei Bundesoberbehörde vorgelegt werden, erhebt die Bundesoberbehörde eine Gebühr. Diese Gebühren werden auf der Grundlage der Kostenverordnung für die Zulassung von Arzneimitteln durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 16.09.1993 zuletzt geändert am 23.12.1998 und die Verordnung vom 19. März 2002 erhoben.

### **ÜBERWACHUNGSBEHÖRDEN**

Eine klinische Studie kann ohne Genehmigung der zuständigen Landesbehörde begonnen werden. Vorausgesetzt liegt ein zustimmendes Votum der zuständigen Ethikkommission vor. Auf jeden Fall besteht eine Meldepflicht für die klinische Prüfung bei der Landesbehörde (§67 Absatz 1 AMG). Diese Meldepflicht gilt sowohl für die Prüfärzte als auch für den pharmazeutischen Unternehmer. Die Meldepflicht soll über ein Formblatt, das die Arbeitsgemeinschaft der leitenden Medizinbeamten veröffentlicht hat, erfolgen (Anhang).

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 Landesoberbehör-

de 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.

### **AHNDUNG DER VERSTÖSSE**

Für die 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. Nach der 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 von Arzneimitteln an den pharmazeutischen Unternehmen für die keine Zulassung mehr besteht bzw. die Zulassung widerrufen ist.
- ▶ Vorläufige Anordnung einer Betriebsschließung, soweit es zur Verhütung dringender Gefahren für die öffentliche Sicherheit und Ordnung geboten ist.

## Beteiligte an der Planung und Durchführung einer klinischen Prüfung

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

### SPONSOR

Sponsor ist eine Person oder Organisation, welche die Verantwortung für die Planung, Beginn und Finanzierung einer klinischen Prüfung übernimmt. In der Regel ist der Sponsor ein Unternehmen der pharmazeutischen Industrie.

Der Sponsor ist verantwortlich für:

- ▶ Erarbeitung detaillierten SOP<sup>19</sup>, 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 qualifizierter Personal für u. a. Monitoring und biometrische Auswertung.
- ▶ Ernennung eines Mediziners zum Leiter der klinischen Prüfung
- ▶ Auswahl der Prüfärzte
- ▶ Erstellung von Prüfplan, CRF, Prüfunterlagen
- ▶ Einreichung der Studienunterlagen bei Ethikkommission
- ▶ Anmeldung einer klinischen Prüfung bei Zulassungsbehörde
  - BfArM / PEI in Deutschland
  - EMEA in EU
  - FDA in USA
- ▶ Anmeldung einer klinischen Prüfung bei Überwachungsbehörde
  - Gesundheitsämter in Deutschland
  - FDA in USA
- ▶ Materialbereitstellung
- ▶ Prüfmedikationsstellung

---

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

## LEITER DER KLINISCHEN PRÜFUNG

Leiter der klinischen Prüfung kann nur ein Arzt sein. Er kann ein externer Arzt oder ein Mitarbeiter der Pharmaindustrie sein. Er muss über ausreichende klinische Erfahrungen verfügen. Außerdem muss er wissenschaftliche Vorkenntnisse aufweisen. Vor der Durchführung einer klinischen Prüfung muss er sich über das Ergebnis der toxikologischen und pharmakologischen Versuche unterrichten. Da Gesundheitsschutz und Interessen der Patienten oder der gesunden Probanden das oberste Gebot für jede klinische Prüfung sein muss, sollen die verantwortlichen Personen folgende Eigenschaften vorweisen:

- ▶ Medizinisch qualifiziert und klinisch kompetent
- ▶ Genügende Erfahrung in der klinischen Bewertung von Arzneimitteln
- ▶ Mindestens 2 Jahre Erfahrung in Durchführung klinischer Studien
- ▶ Spezielle Fachkenntnisse in der Pathologie und der klinischen Behandlung der jeweils untersuchten Krankheit oder des Zustands
- ▶ Ethische und berufliche Integrität

Der Leiter der klinischen Prüfung muss sich fortlaufend über das in der Prüfung befindliche Arzneimittel, insbesondere über auftretende Risiken informieren. Dadurch soll er fortlaufend in der Lage sein, die ärztliche Vertretbarkeit der klinischen Prüfung beurteilen zu können. Außerdem hat er für die Unterrichtung der beteiligten Prüfarzte über alle für die Durchführung der Prüfung wichtigen Erkenntnisse, insbesondere aufgetretene Nebenwirkungen oder sonstige Risiken, zu sorgen.

Im Rahmen der klinischen Prüfung muss der Leiter der klinischen Prüfung folgende Punkte entscheiden können:

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

## PRÜFARZT (PRINCIPAL INVESTIGATOR)

Die klinische Prüfung muss von einem Arzt geleitet werden, der mindestens 2 Jahre Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln hat. Ist der Arzt extern, also nicht vom Pharmaunternehmen, so wird sich ein Monitor um den Informationsfluss vom Prüfleiter zum Pharmaunternehmen kümmern.

Die Verantwortlichkeiten des Prüfarztes können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- ▶ Vertrautheit mit den Eigenschaften der Prüfmedikation
- ▶ Ausreichende Informierung seiner an der klinischen Studie beteiligten Mitarbeiter
- ▶ Nachweis seiner Qualifikation durch einen aktuellen Lebenslauf und/oder andere Dokumente
- ▶ Erstellung einer Liste von an der Studie beteiligten Mitarbeitern
- ▶ Einverständnis mit dem Monitoring vor, während und nach der Studie sowie Audits und Inspektionen als Kontrollmaßnahmen
- ▶ Genaue Kenntnisse von Studiendurchführung gemäß GCP/ICH
- ▶ Gewährung von ausreichender Zeit für die Studiendurchführung
- ▶ Gewährleistung der medizinischen Versorgung der Studienteilnehmer, insbesondere beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen einschließlich klinisch relevanter Laborwertabweichungen
- ▶ Nach dem unterschriebenen Prüfplan zu arbeiten, sowie mögliche Abweichungen vom Prüfplan zu erklären und zu dokumentieren
- ▶ Verwendung der Prüfmedikation nur gemäß Prüfplan, ordnungsgemäße Aufbewahrung und umfassende Dokumentation der Verwendung
- ▶ Einhaltung der Randomisierung und Öffnung der Notfallumschläge nur im Einklang mit dem Prüfplan und dies ausreichend dokumentieren
- ▶ Umfassende Aufklärung der Patienten
- ▶ vollständig, lesbar, zeitnah 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
- ▶ schnellstmöglich detaillierte Meldung der Daten zur Sicherheit der Studienteilnehmer an Sponsor, insbesondere bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen an Sponsor und zuständige Ethikkommission

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

- ▶ Co-Investigator
- ▶ Studienkoordinator
- ▶ Studienassistent
- ▶ Study Nurse

### ***Co-Investigator***

Der Co-Investigator in einem klinischen Zentrum fungiert als Stellvertreter des Principal Investigators.

### ***Studienkoordinator***

Studienkoordinator kann in einem klinischen Zentrum vielfältige Aufgaben übernehmen. Im Auftrag des Principal Investigators soll er sich u. a. um den Informationsfluss zwischen den Prüfarzten sorgen. Die Aufgaben des Studienkoordinators / in sind u. a.:

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

### ***Studienassistent / Study Nurse***

Studienassistenten und Study Nurses sind für die richtige 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

### **HONORIERUNG DER PRÜFARZTE**

Das Honorar wird schriftlich zwischen dem Prüfarzt und 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 Studie leistet, sind u. a.:

- ▶ Dokumentation der erhobenen Daten im Prüfbogen
- ▶ Dokumentation der verbrauchten Medikation
- ▶ Zeit zur Initiierung der Studie

- ▶ Zeit zum Monitorieren der Studie
- ▶ Zeit zum Auditieren der Studie
- ▶ Fertigstellung der Befundkopien
- ▶ Sammlung der Proben zur Erfassung zusätzlicher biologischer Parameter (u. a. Pharmakokinetik)
- ▶ Beantwortung der Datenbankanfragen zu den bereits erhobenen Daten

In Praxis hat sich eine dem Fortgang der Studie angepasste ratenweise Honorarzählung (viertel- oder halbjährlich) sehr bewährt. Die letzte 20–30% des Honorars sollten erst dann gezahlt werden, wenn alle Prüfbogen komplett ausgefüllt, moni-oriert sind und alle Rückfragen zufriedenstellend geklärt werden konnten.

Die Zahlungen für im Rahmen klinischen Studien erbrachten Leistungen sind umsatzsteuerpflichtig. Nach einem Urteil des Europäischen Gerichtshofes sind 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, Abs. 3, Umsatzsteuergesetz, grundsätzlich nicht unter die Steuerbefreiung nach §4, Nr. 14, Umsatzsteuergesetz.

### **HONORIERUNG DER PATIENTEN**

In der Regel erhalten Patienten im Rahmen der klinischen Studien kein Honorar. Ist die Zahlung eines Honorars vorgesehen, so müssen der Betrag und die Zahlungsbedingungen eines 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. Zahlung an Probanden sind aus ethischer Sicht für folgende Leistungen erlaubt:

- ▶ Wenn zusätzliche Fahrtkosten anstehen (u. a. Fahrtkosten).
- ▶ Wenn die Durchführung der Studie mit Mehrzeitaufwand für die Studienteilnehmer verbunden ist. Z. B. der Patient muss wegen der Abnahme zusätzlicher Blutproben Zeit aufbringen.
- ▶ Wenn Probanden im Rahmen der Phase I Studien behandelt werden.

## **NUTZEN-RISIKO-ABWÄGUNG**

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

## **FINANZIERUNG DER ARZNEIMITTELENTWICKLUNG**

Die Finanzierung von anwendungsbezogenen 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 Ärzteverbänden entwickelt.

## **KOORDINIERUNGSSTELLEN FÜR KLINISCHE STUDIEN**

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

- ▶ die Qualifizierung der Studienpersonal
- ▶ Etablierung gemeinsamer Qualitätsstandards
- ▶ Einführung der Studiensoftware

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

## **ZEITBEDARF DER ARZNEIMITTELENTWICKLUNG**

Die Entwicklungszeiten von der Synthese eines Arzneistoffs bis zur Zulassung eines Medikamentes beträgt durchschnittlich 10-12 Jahre

## Prüfmedikation

Im Rahmen klinischer Studien werden Arzneimittel vom pharmazeutischen Unternehmen direkt an klinische Studien beteiligten Krankenhäuser und Ärzten abgegeben. 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 Durchdrückpackungen mit dem Namen der Herstellungsfirma, der Bezeichnung des Arzneimittels (Wirkstoffs), der Chargenbezeichnung, Darreichungsform (oral, i.v., s.c., etc. ) und dem Verfalldatum versehen sein. Ferner müssen sie mit der Bezeichnung „Zur klinischen Prüfung bestimmt“ 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.

### **GOOD MANUFACTURING PRACTICE (GMP)**

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, wenn auch 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.

### **DOKUMENTATION DER HERSTELLUNGSVERFAHREN**

Bei der Herstellung von Arzneimitteln sollen einige Punkte exakt beachtet und vollständig dokumentiert sein. Diese Angaben müssen im Zulassungsverfahren vorgelegt werden.

#### *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. Osmolalitätseinstellung

### *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 neue Herstellungsverfahren
  - Nachteiliger Beeinflussung der Qualität des Fertigproduktes durch das Herstellungsverfahren
  - Nicht statistisch gesicherten Freigabepfahrungen
  - Anwendung von toxischen Gasen/Lösungsmitteln bei der Herstellung des Fertigproduktes

### *Inprozesskontrollen*

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

### *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 Gehaltswerte 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, Aflatoxinen, 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 sollen über als Arznei wirksame Bestandteile, die nicht in Pharmakopöen beschrieben sind, vorhanden sein:

- ▶ Eigenschaften
- ▶ Identitätsprüfung
- ▶ Reinheitsprüfungen
- ▶ Gehaltsbestimmung/Bestimmung der biologischen Aktivität

Sonstige Ausgangsstoffe

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

### *Verpackungsmaterial*

Spezifikationen und Routineuntersuchungen

- Behältnismaterial
- Konstruktion des Behältnisses
- Spezifikationen und Routineuntersuchungen

### *Wissenschaftliche Daten*

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

### *Kontrolle der Zwischenprodukte*

## *Kontrolle des Fertigproduktes*

### *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

Haltbarkeitsprüfungen des Fertigproduktes

- 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.

## **VERPACKUNGEN**

Viele Studien 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 einer Packung zu einer Patientennummer und einem Studienintervall zwingend ist.

## **EINFUHR DER PRÜFMEDIKATION**

Einfuhr von Prüfpräparaten zur Durchführung klinischer Studie wird durch strenge Auflagen geregelt. Während die Einfuhr aus EU-Mitgliedstaaten oder Staaten der erweiterten Wirtschaftsgemeinschaft kein Problem darstellt, gestaltet sich die Einfuhr aus Drittländern schwieriger. Dazu werden folgende Unterlagen benötigt:

- ▶ Einführerlaubnis
- ▶ Qualitätsnachweis<sup>20</sup> – Vorlage des GMP<sup>21</sup>-Zertifikats
- ▶ Nennung der sachkundigen Herstellungs-, Vertriebs- und Kontrolleiter

Werden die durch das Drittland ausgestellte 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.

### **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.

- ▶ Sicherstellung der Prüfmedikation durch abgesperrten Medikamentenschrank bzw. Kühltank
- ▶ Temperatur-Log

### **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 an Prüfzentrum zurückgegeben werden. Auch bei i.v. oder s.c. verabreichten Medikamenten werden die leeren Flaschen (Vials) aufgehoben.

### **DRUG DISPENSING LOG**

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

---

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

21 GMP: Good Manufacturing Practice

## DARREICHUNGSFORM DER MEDIKAMENTE

Medikationen können je nach Anwendungsgebiet und Form unterschiedlich verabreicht werden. Die gängigsten Verabreichungsformen sind:

- ▶ orale Anwendungen, z. B. Tropfen, Tabletten und Kapseln mit modifizierter Wirkstofffreisetzung (Retardformulierungen), magensaftresistent überzogene Tabletten, Kapseln und Granulate flüssige Darreichungsformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung
- ▶ rektale und vaginale Anwendung (z. B. Zäpfchen, Vaginalkapseln, -kugeln, -tabletten, Lösungen)
- ▶ Anwendung auf der Haut (z. B. Salben, Emulsionen, Lösungen, Pflaster, transdermale therapeutische Systeme)
- ▶ Anwendung auf der Schleimhaut des Respirationstraktes (Nase, Lunge) und der Mundhöhle (z. B. Tabletten, Kapseln [Zerbeißkapseln], Lösungen, Emulsionen und Suspensionen zur Installation oder Inhalation [Aerosole], Pulver zur Inhalation)
- ▶ Intramuskuläre/subkutane Injektion
- ▶ Intravenöse Verabreichung (i.v.)

## Rechtliche Voraussetzung für die Durchführung klinischer Studien

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, 64 und 67 AMG zur Geltung.

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 9 bis 11 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 befasst ist und der außerhalb eines etwaigen Abhängigkeitsverhältnisses steht.“

Weitere Definitionen werden durch GCP geregelt<sup>22</sup>. Die GCP – Empfehlungen legen fest, wie die Aufklärung und Einwilligung des Patienten in verschiedenen Situationen zu behandeln sind. Außerdem wird festgelegt, welche Informationen in den Aufklärungs- und Einwilligungsunterlagen vorhanden sein müssen. Zusätzliche Punkte im Vergleich zu AMG fordern, dass:

- ▶ die Formulierungen der mündlichen und schriftlichen Informationen möglichst ohne Verwendung von Fachausdrücken erfolgen sollen.
- ▶ der Patient nach dem Aufklärungsgespräch genügend Zeit haben soll, um sich zu entscheiden.
- ▶ alle Fragen des Patienten zufriedenstellend beantwortet sein müssen.

---

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

- ▶ ein unparteiischer Zeuge während des Aufklärungsgesprächs zugegen sein soll, 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.

### **KLINISCHE PRÜFUNG BEIM GESUNDEN 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 in einer Anstalt nicht auf gerichtliche oder behördliche Anordnung untergebracht sein.

Es dürfen nur Medikamente bzw. Verfahren eingesetzt werden, die keine gesundheitlichen Schäden herbeiführen. Diese Untersuchungen werden z. B. mit Blutdruckmedikamenten oder cholesterinsenkenden Mitteln durchgeführt.

### **KLINISCHE PRÜFUNG BEIM KRANKEN**

§§ 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 seiner Lage richtig einzuschätzen, genügt die Einwilligung seiner gesetzlichen Vertretung. 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 Gegenwart 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 auch die Aufklärung erfolgen.

### **KLINISCHE PRÜFUNGEN BEI MINDERJÄHRIGEN**

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 Schützen von Minderjährigen vor Krankheiten beiträgt
3. eine klinische Prüfung bei Erwachsenen keine ausreichenden Prüfungsergebnisse erwarten lässt.

### **KLINISCHE PRÜFUNG BEI ALTEN MENSCHEN**

Die Reaktion des älteren Menschen auf ein Arzneimittel kann sich von den anderen Erwachsenen in bemerkenswerter Weise unterscheiden. Mit dem fortschreitenden Alter entstehen 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 kann 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 Ausscheidung- und Entgiftungsmechanismen.

Angesichts dieser Veränderungen soll die klinische Prüfung neuer Substanzen bei älteren Menschen mit großer Vorsicht vorgenommen werden. Substanzen, die in klinischen Studien bei älteren Menschen eingesetzt werden, müssen in Voruntersuchungen an jüngere Patienten erprobt sein. Die hierdurch gewonnenen Daten sollen Aussagen im Hinblick der Empfindlichkeit von den Zielorganen, des therapeutischen Quotienten und der Ausscheidungswege erlauben. Durch die kli-

nischen Studien bei den älteren Menschen soll die Wirksamkeit der Prüfsubstanz unter der Verwendung des optimalen Dosierungsschemas bestätigt werden.

#### **KLINISCHE PRÜFUNG BEI STRAFGEFANGENEN**

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.

#### **KLINISCHE PRÜFUNG BEI PERSONEN IN PSYCHIATRISCHER EINRICHTUNG**

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.

#### **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 zuständige Landesbehörde mit Namen des Leiters der klinischen Prüfung (LKP) und des Prüfarztes angezeigt. Dies ist die Sache des Prüfarztes. In den meisten Fällen übernimmt der Sponsor die Meldung.

## 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.)*

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 sogenannte 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 Abs. 1 in Verbindung mit Art. 1 Abs. 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.

### DATENSCHUTZGESETZE

Die Neufassung des Bundesdatenschutzgesetzes ist zum 1. Juni 1991 in Kraft getreten. Weiterhin gibt es seit 24. Oktober 1995 zur Harmonisierung des Daten-

schutzrechts 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. Für den Bereich der klinischen Prüfung gibt es folgende Regelung:

- ▶ 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.

#### **DATENSCHUTZGESETZE IN FORSCHUNG**

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

- ▶ Für Zwecke der wissenschaftlichen Forschung erhobener oder gespeicherter personenbezogener Daten dürfen nur für Zwecke der wissenschaftlichen Forschung verarbeitet oder genutzt werden.
- ▶ Die Übermittlung personenbezogener Daten an andere als öffentliche Stellen für Zwecke der wissenschaftlichen Forschung ist 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.
- ▶ 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 bestimmbarer Person zugeordnet werden können. Sie dürfen mit den Einzelangaben nur zusammengeführt werden, soweit der Forschungszweck dies erfordert.
- ▶ 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.

## **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 Prüfbogen 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 wird die vertrauliche Behandlung von Aufzeichnungen und der Schutz der Privatsphäre von den Prüfungsteilnehmern besonders hervorgehoben.

## **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.

## **AUFZEICHNUNG VON PATIENTENDATEN BEIM PRÜFARZT**

Die Aufzeichnung von nicht anonymisierten Patientendaten sind 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.

Einverständniserklärung der Patienten muss wegen Datenschutz folgende Passage enthalten:

*Meine im Zusammenhang mit dieser klinischen Prüfung erhobenen Daten werden außer in meiner Krankenakte auch auf einem sogenannten Prüfbogen festgehalten, der - anstatt mit meinem Namen - nur mit einer anonymen Kennziffer versehen ist. Ich bin damit einverstanden, dass die so erhobenen Daten anonymisiert weitergeleitet und entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen archiviert werden. Ich bin damit einverstanden, dass die anonymisierten Dokumentationsbogen jedoch durch Angehörige staatlicher Gesundheitsbehörden und durch besonders geschulte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Mitarbeiter des Sponsors mit den Originaldaten verglichen werden.*

## Prüfarztordner

Der Prüfarztordner (Investigator File) wird beim Initiierungsbesuch<sup>23</sup> dem Prüfarzt übergeben. Der Prüfarztordner wird vom Monitor erstellt. Er enthält u. a. folgende Studienunterlagen.

### *Prüfplan*

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

### *Investigator Broschüre*

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

### *Deklaration von Helsinki*

In den frühen sechziger Jahren wurde durch den Weltärztebund eine Erklärung zum Schutz des Menschen bei klinischen Prüfungen herausgegeben, die als Deklaration von Helsinki bekannt wurde. Diese Deklaration wird von Zeit zur Zeit erneuert. Die vierte überarbeitete Fassung wurde im Jahre 1996 herausgegeben. Eine Kopie von der Deklaration von Helsinki muss im Prüfarztordner vorhanden sein.

### *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.

---

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

GCP-Richtlinien wurden aus der Deklaration von Helsinki abgeleitet. Sie müssen durch den Prüferarzt beachtet werden. Aus diesem Grund wird der Prüferarzt eingehalten zu bestätigen, dass er den Inhalt der GCP-Richtlinien zur Kenntnis genommen hat und während der Durchführung der klinischen Prüfung deren Beachtung garantiert. Ein Exemplar der Richtlinien wird in diesem Abschnitt aufbewahrt.

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

FDA braucht neben der Erklärung zu GCP noch

- ▶ FDA Statement von Investigator
- ▶ Financial Disclosure Erfordernisse
- ▶ HIPAA Update

Implementierung der GCP-Richtlinien in Europa

- ▶ GPMP/ICH/135/95: GPMP Adopted Guidelines
  - To be used for all Studies commencing after 17 January 1997
- ▶ Regulation of the conduct of clinical studies handles regionally under national law
- ▶ Directive 2001/20/EC form April 2001
  - Formally adopted the principles of GPMP/ICH/135/95
  - Provides the legal basis for the conduct of clinical trials in Europe
  - Adoption of provisions by Member states by no later than May 2003
  - Application of provisions by member states by no later than May 2004

Implementierung von Directive 2001/20/EC

- ▶ Emphasis on protection of clinical trial subjects
- ▶ Specific restrictions for children and incapacitated adults
- ▶ Harmonizes both administrative procedures and documentation requirements across EU
- ▶ Single ethics committee decision per member state
- ▶ Competent authorities responsible for conducting inspections of clinical sites to ensure compliance
- ▶ Requires establishment of European clinical trials database
- ▶ Various implementing texts are in development at the community level
  - Ethics committee applications

- Trial master files and archiving
- Inspection procedures
- Community specific formats for applications
- ▶ Member states will be re-examining existing procedures and requirements to come in line with directive by May 2004
- ▶ Will lead to changes in many national procedures

### ***Verträge***

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

### ***Anzeige beim Regierungspräsidium***

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

### ***Versicherungspolice***

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

### ***Verwendungsnachweis der Studienmedikation***

Im Rahmen der Studien werden sowohl bereits zugelassenen Medikamente als auch noch nicht zugelassenen 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 angelegt. Dieser Prüfordner wird vom autorisierten Apotheker gepflegt. Nach der Beendigung der klinischen Studie hat der Prüfarzt für die Aufbewahrung diesen zusätzlichen Ordner neben den anderen Studiendokumenten zu sorgen.

- ▶ Drug Dispensing Log
- ▶ Temperatur Log

### ***Blanco Patientenaufklärung und Einverständniserklärung***

Ein Original und die Kopien der blanco Patientenaufklärung und Einverständniserklärung werden in diesem Abschnitt aufbewahrt. Soll ein neuer Patient aufgeklärt werden, so wird eine blanco Aufklärung von diesem Abschnitt entnommen.

### ***Korrespondenz Allgemein***

In der Gesamtzeit der Studiendurchführung durchgeführter Korrespondenz wird in diesem Abschnitt aufbewahrt. Ausgenommen ist die Korrespondenz mit Ethikkommission .

### ***Laborreferenzwerte***

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

### ***Laborzertifikate***

Neben den Labornormwerten müssen noch Laborzertifikate bereitgestellt werden. Aus den Zertifikaten muss hervorgehen, dass das Labor an regelmäßige Ringversuchen<sup>24</sup> teilnimmt. Vom Vorteil sind auch die Dokumente über die Zertifizierung des Labors.

### ***Patientenidentifikation***

Die hiesigen Informationen müssen im Prüfzentrum bleiben und auf gar keinen Fall zu externen Zwecken kopiert werden (Anhang).

### ***Patienten Screening-Log***

Patienten, die für die Teilnahme an der Studie überprüft werden, müssen auf einer separaten Form registriert werden (Anhang).

---

<sup>24</sup> Ringversuche sind externe Qualitätssicherungsmaßnahme. Im Rahmen der Ringversuche erhalten alle beteiligte Laboratorien identische Proben. Durch den Vergleich der Messergebnisse wird versucht die eventuellen Messfehler zu beseitigen.

***Lebensläufe der an der klinischen Prüfung beteiligten Personen***

Aus den Lebensläufen muss hervorgehen, dass der durchführende Prüfarzt und beteiligte Personal ausreichende Erfahrung in Durchführung klinischer Studien besitzen. Außerdem muss der Lebenslauf Angaben zu Berufsstand und Berufsausbildung enthalten.

***Verantwortlichkeitsliste***

Aus diesen Unterlagen muss man jede Zeit entnehmen können, wer mit welcher Funktion an der Durchführung der klinischen Studie im Prüfzentrum beteiligt ist (Anhang).

***Unterschiedene Patienteneinverständniserklärung***

Erklärt sich ein Patient bereit durch seine Unterschrift an der Studie 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 entweder ein weiteres Original oder die Kopie der Einverständniserklärung.

## Prüfbogen (Case Report Form, CRF)

Der Sponsor bzw. Organisatoren der Studie bestimmen die Form, Umfang und Sprache von CRF's. Bei internationalen Studien ist die Sprache von CRF's Englisch. In CRF's werden alle Beobachtungen und Befunde korrekt und vollständig eingegeben. Aus diesem Grund muss der Umfang von CRF's die vollständige Erfassung aller prüfplangemäß zu erhebenden Befunde und sonstigen Beobachtungen erlauben. Es gibt keine universelle CRF's, sondern sie werden der jeweiligen Studie angepasst. Jedes einzelne Blatt eines CRF's muss Informationen zu Patienteninitialen, Patientenummer in der Studie und Seitenzahl enthalten (siehe Anhang).

Die CRF's werden in der Regel folgendermaßen aufgebaut:

- ▶ Studiennummer, Zentrumsnummer, CRF-Nummer und Initials
- ▶ Name und Adresse des Prüfarztes und das Datum
- ▶ Screening: In diesem Abschnitt müssen Eingabefelder vorhanden sein zu: demographischen Daten, vorhergehenden Therapien, bis vor kurzem und zur Zeit eingenommenen Medikamenten, Art der durchgeführten medizinischen Maßnahmen für Screening, Anamnese und Laborparameter.
- ▶ Behandlung: Findet die Behandlung in verschiedenen Zeiträumen statt, so gibt es einen speziellen Abschnitt für diesen Zeitraum, wie z. B. die Zyklen der Chemotherapie erfordern verschiedene Behandlungsabschnitte. In diesen Behandlungsabschnitten werden alle studienrelevante Untersuchungsergebnisse und Informationen zu diesem Besuch 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 der Therapie stehen.
- ▶ Begleitmedikation: In diesem Abschnitt werden alle während der Studie eingenommenen Medikamente eingetragen, die seit Beginn der Studie eingenommen worden sind oder die während der Studie prophylaktisch eingenommen wurden. 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 Studien-Laborparameter müssen in diesem Abschnitt dokumentiert werden.
- ▶ Sonstige Formulare: Aus welchem Grund auch immer können zusätzliche Laboruntersuchungen und sonstige Untersuchungen stattfinden. Die so entstandenen Daten müssen noch erhoben werden. Aus diesem Grund müssen zusätzliche Dokumentationsbogen vorhanden sein.

- ▶ Abschluss: Die Studie kann entweder planmäßig oder durch andere Umstände vorzeitig beendet werden. Aus diesem Grund muss eine entsprechende Form vorhanden sein.
- ▶ Follow-up: Wird die Behandlung während der Studie planmäßig beendet, so muss der Patient immer noch eine vordefinierte Zeit nach dem Ende der Studie beobachtet werden.
- ▶ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE): Im Falle eines SAE's ist auf der AE-Seite eine Tickbox auszufüllen und zusätzlich ein SAE-Bogen aus dem Study Investigator File auszufüllen. Manchmal sind SAE-Formulare im CRF abgeheftet, die zur Meldung einer SAE an Behörde oder Sponsor benutzt werden.

### *Korrekturen*

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

### *Kommentartfelder*

Für auffällige Labor und Messwerte können zusätzliche Kommentartfelder vorhanden sein. Dadurch erreicht man, dass eventuell wichtige Eintragungen nicht vergessen werden bzw. eventuelle Zusammenhänge nicht verborgen bleiben.

## Ablauf der klinischen Studien

Mit einer klinischen Prüfung kann in einem Zentrum erst begonnen werden, wenn alle benötigten Unterlagen vorliegen und der Initiierungsbesuch schon stattgefunden hat. Folgende Unterlagen müssen bei der Initiierung vorliegen:

- ▶ Vom Prüfarzt unterzeichneten Prüfplan
- ▶ Positives Votum der zuständigen Ethikkommission
- ▶ Anzeige der klinischen Prüfung bei den Überwachungsbehörden (BfArM/PEI und Regierungspräsidium)
- ▶ 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
- ▶ Prüfmaterial
- ▶ Prüfmedikation

### KRITERIEN ZUR TEILNAHME EINES ZENTRUMS IN KLINISCHE PRÜFUNG

Für die Teilnahme an einer klinischen Prüfung muss der Sponsor sicherstellen

- ▶ Eignung des Prüfarztes. Bekannt für hohe ethische Standards und berufliche Integrität, Verfügbarkeit für den gesamten Zeitraum der Studie, Bereitschaft zur Qualitätssicherung und -verbesserung
- ▶ Ausreichende räumliche und apparative Möglichkeiten für die Studie
- ▶ Vorhandensein von einer genügend 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 Studie
- ▶ Adäquate Möglichkeiten zur Aufbewahrung und Bearbeitung von Studienmaterialien

### REKRUTIEREN VON PATIENTEN

Entscheidend für ein klinisches Zentrum ist die Anzahl der gescreenten bzw. in die Studie eingebrachter Patienten. Bedingt durch hohe Zahl der Patienten, kann eine klinische Prüfung schneller zu Ende kommen. Betrachtet man eine Abteilung isoliert, so kann die Rekrutierung geeigneter Patienten eine lange Zeit in Anspruch nehmen. Im Praxis haben sich Studienzentren mit interdisziplinärer Arbeitsweise bewährt, da sie höhere Patientenzahl screenen bzw. in die Studie einbringen können. Verschiedene Formen der Rekrutierung:

- ▶ Interdisziplinäre Zusammenarbeit
- ▶ Infobrief an z. B. niedergelassene Ärzte
- ▶ Infobrief an Risikogruppen
- ▶ Plakate
- ▶ Zeitungsinserat
- ▶ Internetseite
- ▶ Intranetseite

### **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 studienrelevante Untersuchungen von Patienten extra zugestimmt werden müssen. Deswegen muss der Patient durch den Prüfarzt zuerst aufgeklärt werden. Erteilt der Patient seine schriftliche Zustimmung, so können die fehlenden studienspezifische Untersuchungen durchgeführt werden. Leider kommt es mal vor, dass die durchgeführte Diagnostik zu keinem Einschluss der Patienten in die Studie führen kann. Um eine seelische Enttäuschung seitens Patienten zu vermeiden, muss dieser Punkt bei der Aufklärung angesprochen werden. In einer Liste sollen alle gescreenten Patienten eingetragen werden. Dadurch kann das klinische Zentrum sein Potential und seine Aktivität im Rahmen der Studie nachweisen (Anhang).

### **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 trägt einen wesentlichen Beitrag zur Selbstbestimmung der Patienten und dem Aufbau eines Vertrauensverhältnisses zwischen Patient und Arzt bei. Die Aufklärung der Patienten ist gesetzlich vorgeschrieben und zwingend erforderlich. In den Prozess der Aufklärung sollten der Studienkoordinator und/oder andere Studienpersonal miteinbezogen werden, da dieser Personenkreis im Laufe der Studiendurchführung einen ständigen Kontakt zu Patienten unterhält. Von einer guten sachgemäß durchgeführten Aufklärung ist die Zustimmung oder Ablehnung der Patienten für die Teilnahme an einer klinischen Studie abhängig. Mit seiner Unterschrift auf der Patienteneinverständniserklärung erklärt sich der Patient bereit, an der Studie teilzunehmen, Anweisungen des Prüfarztes zu folgen und eventuelle Fragen zu beantworten, die ihm im Verlauf der klinischen Prüfung gestellt werden. Nach der Auf-

klärung soll der Gegenstand der Aufklärung in den Patientenakten dokumentiert werden.

In der mündlichen Aufklärung und der schriftlichen Information sollen folgende Punkte besprochen werden:

- ▶ Forschungszweck der Studie und versuchsbedingte Aspekte
- ▶ der Grund für die Studie
- ▶ die Studienmedikation und die Wahrscheinlichkeit der zufälligen Zuteilung in ein Behandlungsarm
- ▶ die Studienaktivitäten einschließlich aller invasiven Maßnahmen
- ▶ die Verantwortungen des Studienteilnehmers
- ▶ die vorhersehbaren Risiken und Unannehmlichkeiten für die Studienteilnehmer und eventuell seine Nachkommen
- ▶ mögliche Vorteile für den Studienteilnehmer. Der Studienteilnehmer muss auf die Vorteile einer 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 Studie
- ▶ Keinen 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 der Datenzugang. Diese Einsicht wird erst durch die schriftliche Einwilligung der Studienteilnehmer oder seinen gesetzlichen Vertreter ermöglicht
- ▶ 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 weitere Teilnahme an der Studie beeinflussen könnten
- ▶ Kontaktadresse bei Geltungsmachung der möglichen Ansprüche, die durch studienbedingte Schäden entstehen

- ▶ Mögliche Umstände oder Gründe für einen Abbruch der Studie für Teilnehmer
- ▶ die voraussichtliche Dauer der Studienteilnahme
- ▶ die ungefähre Anzahl der an der Studie teilnehmenden Personen

### PRAKTISCHER ABLAUF

Nach der Identifikation eines geeigneten Patienten werden die einzelnen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Um jeglichen Fehler zu vermeiden, sollen folgende Punkte nacheinander durchgeführt bzw. überprüft werden.

- ▶ Überprüfung der Patienteneinverständniserklärung
  - Ob die aktuelle Version benutzt worden ist.
  - Ob der Patient die Erklärung eigenhändig unterschrieben und datiert hat.
  - Ob der Patient eine Kopie der unterschriebenen Erklärung erhalten hat.
  - Sicherstellung der unterschriebenen Patienteneinverständniserklärung, um eine spätere Sucherei zu unterbinden.
- ▶ Überprüfung der Screening Untersuchungen
  - Ob sie vollständig durchgeführt sind und die entsprechenden Befunde vorliegen.
  - Ob sie im vorgesehenen Zeitfenster durchgeführt worden sind.
  - Alle Untersuchungen müssen vor der Randomisierung bzw. Beginn der Therapie vorliegen.
- ▶ 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
  - Datum der Einverständniserklärung und Therapiebeginn

- ▶ Überprüfung der Studienanforderungen zu jedem Zyklus
- ▶ Informierung der Patienten zu anstehenden Untersuchungen bzw. Vorgehensweise
  - Informierte Patienten denken mit!
  - Informierte Patienten können einen großen Beitrag zur Fehlervermeidung leisten!

### ***AE-Erhebung***

Die Patienten sollen darüber informiert werden, dass die Erfassung der unerwünschten Ereignisse eine große Rolle für die Sicherheit der zugelassenen Medikamente spielt. Aus diesem Grund sollen sie um aktive Mitwirkung gebeten werden. Sie können die aufgetretenen Ereignisse in einem Behandlungspass dokumentieren. Dies kann zu jedem Besuch von Studienpersonal eingesehen und gegebenenfalls Kopien erstellt werden. Außerdem sollen die Patienten zu jedem Besuch gefragt werden, ob irgendwelche unerwünschten Ereignisse eingetreten sind (Anhang).

### ***Begleitmedikation***

Analog zur Dokumentation unerwünschten Ereignissen sollen die Patienten gebeten werden, eine Dokumentation über die eingenommenen Medikamente machen. Die geeignetste Form zu diesem Zweck stellt der Patientenpass dar, da er nicht studienspezifisch ist. Immerhin besteht die Möglichkeit, dass die Patienten an mehreren aufeinander folgenden Studien teilnehmen.

### **PATIENTENAKTEN**

Untersuchungen bzw. Ereignisse, die während der aktiven Studienzeit und in Nachbeobachtungsphase (Follow-up Phase) auftreten bzw. durchgeführt werden, kann man erst verwerten, wenn diese in 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 Zwecke Monitoring schnell verfügbar sein. In der Praxis hat sich sehr gut bewährt, wenn in Absprache mit Archive die studienrelevanten Akten zu jedem Patienten während der Studienzeit direkt vom Prüfarzt in einem Extraordner aufbewahrt werden. Die Vorteile dieser Vorgehensweise sind:

- ▶ Archivpersonal werden nicht mehr die ganze Zeit mit Aussuchen und Einsortieren der studienrelevanten Akten beschäftigt sein.
- ▶ Die Akten sind beim Dokumentieren vollständig
- ▶ Die Akten können nach jedem Besuch auf Vollständigkeit überprüft werden

- ▶ Jederzeit für Studienpersonal zu gängig
- ▶ Information an Archiv, wo und welche Akten aufbewahrt werden
- ▶ Vermeidung des Stresses im Rahmen der Monitoring, da Ausfindigmachen der fehlenden Unterlagen ein großes Problem im Alltag sein kann

Im Zeitalter des Computers werden viele Befunde in elektronischer Form archiviert. Die gespeicherten Daten müssen gegen Verlust und Beschädigung geschützt werden. Aufzeichnungen auf elektronischen Datenträgern bedürfen besonderen Sicherungs- und Schutzmaßnahmen. Der Zugriff auf elektronische Daten soll nur durch autorisierte Personen erfolgen und dokumentiert werden, um Veränderungen, Vernichtungen oder unrechtmäßige Verwendungen zu verhindern. 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 wird jeder autorisierte Zugriff auch dokumentiert.

### **DOKUMENTATION IN DEN CRF (PRÜFBOGEN)**

Zur Dokumentation der erhobenen Daten stehen den Prüfarzten die sogenannten Prüfbogen oder kurz CRF (Case Report Form) zur Verfügung. Die Qualität der Dokumentationsbogen und Vollständigkeit der abgefragten Informationen im CRF entscheiden wesentlich über die Qualität der Studiauswertung. Bei der Übermittlung der ausgefüllten Prüfbogen vom Prüfarzt an den Auftraggeber der Studie sind die Gesundheitsdaten ausreichend zu anonymisieren. Die Datenübermittlung ist daher zulässig, ohne dass es datenschutzrechtlich einer speziellen Einwilligung bedarf.

Die Übermittlung der Daten an Sponsor kann erfolgen durch:

- ▶ Datenbankfaxe. Bei dieser Methode werden die ausgefüllten CRF-Seiten an einer speziell eingerichteten Datenbank gefaxt. Zu diesem Zweck werden die Seiten durch Codes wie auf Waren in einem Kaufhaus gekennzeichnet. Für Kennung jedes Prüfzentrums gibt es spezielle Startseiten, die bei jeder Datenübermittlung als Deckblatt mitgefaxt werden müssen.
- ▶ 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 eine Selbstverständlichkeit, dass die Daten direkt in einer Datenbank eingegeben werden können.

- ▶ Einsammeln der CRF-Seiten durch Monitor (Durchschreibepapier)
- ▶ Einsenden der CRF-Seiten an Studienzentrale

### **NACHBEOBACHTUNG (FOLLOW-UP)**

Nach der Beendigung vom aktiven Studienabschnitt gibt es Beobachtungsphasen, die als Follow-up bezeichnet werden. Bei der Planung der klinischen Studien werden die Follow-up-Termine, die als zeitabhängige Endpunkte bzw. kritische Ereignisse definiert sind, festgelegt. Aus diesem Grund werden exakte Definitionen für die verschiedenen Follow-up-Phasen und der Endpunkt von Follow-up-Phasen bei der Planung vorausgesetzt.

### **UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE, UE (ADVERSE EVENTS, AE)**

Alle im Rahmen der klinischen Studie beobachtete Störungen sind unerwünschte Ereignisse. Unerwünschte Ereignisse können beschrieben werden als:

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

Jede klinische Studie und jede Anwendungsbeobachtung muss ausgewertet und berichtet werden! Dies gilt auch für eine Studie, die vorzeitig beendet wurde.

Das BfArM kann vom Sponsor einen Bericht über die während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse verlangen. 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.

### ***Anzeige von Nebenwirkungen***

Nebenwirkungen, die während einer klinischen Prüfung auftreten, sind bei der zuständigen Bundesoberbehörde (gemäß § 29 Absatz 1 Satz 8 AMG) anzuzeigen. Die Anzeige des Verdachtsfalls muss mit der Vorlagennummer des Prüfplanes und der Patientennummer gemäß Prüfplans gekennzeichnet werden.

Falls das Prüfpräparat bereits in Deutschland in Verkehr ist oder dafür bereits ein Zulassungsantrag gestellt wurde, so soll die Meldung unter der Angabe der Eingangsnummer oder Kennziffer, Zulassungs- oder Registriernummer oder Bearbeitungsnummer des Zulassungsantrages erfolgen.

Anzeigepflicht der klinischen Prüfungen vor 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 deutschen Zentren.

### ***Mitteilung von unerwünschten Ereignissen (SAE)***

Bei Studien, für die kein zustimmendes Votum<sup>25</sup> der für den Sitz des Leiters der klinischen Prüfung zuständigen Ethikkommission vorliegt, ist die zuständige Bundesoberbehörde über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse zu unterrichten. Nach der Angabe der Vorlagenummer soll im Betreff darauf hingewiesen werden, dass es sich um die Unterrichtung über ein unerwünschtes Ereignis gemäß §40 Absatz 1 Satz 4 AMG im Zusammenhang mit einem nicht erfolgten Widerspruch bei nichtzustimmendem Votum der für den Prüfleiter zuständigen Ethikkommission handelt.

Führt ein unerwünschtes Ereignis zu einer ungeplanten stationären Aufnahme bzw. zu einer Verlängerung der stationären Behandlung, ist dies ein neu aufgetretenes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, SUE (Serious Adverse Event, SAE). Ein SAE muss innerhalb 24 Stunden nach dem Bekanntsein bei Studienzentrale angezeigt werden. Ist SAE als „Drug related“ gemeldet worden, so werden die weiteren Studienzentren und Behörden innerhalb von 5 Tagen benachrichtigt. In Praxis übernimmt die Studienzentrale die Weiterleitung der SAE an Überwachungsbehörden (BfArM, PEI). Ist dies nicht der Fall, so muss der Prüfarzt das Ereignis bei der Überwachungsbehörde anzeigen. Außerdem ist der Prüfarzt verpflichtet, seine zuständige Ethikkommission innerhalb 15 Tagen benachrichtigen. Sollte das unerwünschte Ereignis zum Tode bzw. zu lebensbedrohlichen Situationen geführt haben, so muss eine Meldung innerhalb von 7 Tagen erfolgen. Im Fall vom Leiter der

---

<sup>25</sup> Bei negativem Votum der für den Prüfleiter zuständigen Ethikkommission darf eine klinische Prüfung erst nach Ablauf der Widerspruchsfrist der Bundesoberbehörde gemäß §40 Absatz 1 Satz 3 AMG durchgeführt werden.

klinischen Prüfung muss die zuständige Ethikkommission unverzüglich unterrichtet werden.

### **QUERIES / DISCREPANCIES / RÜCKFRAGEN**

Stehen offene Fragen für Datenmanagement aus, so werden diese in Form von „Queries“ an Prüfarzte gestellt. Die offenen Fragen können aus unvollständig ausgefüllten CRF 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 die Frage gestellt werden, ob diese Nebenwirkung noch besteht, oder bereits beendet ist.

### **WAIVER**

Waiver sind Genehmigungen vom Sponsor 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 der Zustimmung der Ethikkommission ihre Gültigkeit gewinnt, kann der Einschluss von Patienten bis zur Zustimmung der Ethikkommission mittels ein Waiver erfolgen. Der Prüfarzt bittet die Studienzentrale um eine schriftliche Zustimmung für die Einbringung des Patienten. Wird die Zustimmung erteilt, so nennt man diese schriftliche Zustimmung als Waiver.

**Beispiel 2.** Einschlusskriterium Alter < 70 Jahre. Patient ist jedoch 71 Jahre und ist in einem biologischen 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 Prüfarztordner aufbewahrt werden!

### **MONITORING**

In der englischen Sprache bedeutet Monitoring „Überwachen, Kontrollieren“. Durch das Monitoring sollen prüfplangemäße Durchführung der klinischen Studie und die Gewinnung auswertbare Daten gewährleistet werden. Monitoring wird durch klinische Monitore durchgeführt. Wenn eine Studie von der Pharmaindustrie gesponsort ist, muss der pharmazeutische Unternehmer Monitore benennen, wel-

che die Zusammenarbeit mit dem Leiter der klinischen Prüfung und den 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 breit angelegt. Er reicht vom reinen Monitoring nach vorgegebenem Prüfplan/CRF bis hin zum Mitwirken bei der Erstellung vom Prüfplan/CRF, dem Projektmanagement einer klinischer Studie sowie der Erstellung des Abschlußberichts.

Die Verantwortlichkeiten des Monitors sind:

- ▶ Site Selection
- ▶ Pre-Study-Visit
- ▶ Initiierung des klinischen Zentrums
- ▶ Close Out Visit
- ▶ Sicherstellung der Einhaltung des Prüfplans durch Prüfarzt. Durch diese Gegenkontrolle muss gewährleistet sein, dass alle Daten korrekt und vollständig erhoben werden. Die Gegenkontrolle muss ergeben, dass die Einwilligung der Probanden nach der Aufklärung und vor ihrer Teilnahme an den prüfungsrelevanten Untersuchungen eingeholt und dies schriftlich festgehalten wurde.
- ▶ Sicherstellung 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.
- ▶ Sicherstellung der Personalkenntnisse. Durch die Einweisung in das Studienprotokoll wird die Studienpersonal über die Einzelheiten der Studie informiert.
- ▶ Überwachung der Durchführung
- ▶ 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). 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 an dem Prüfzentrum.

Die Monitore sind Naturwissenschaftler verschiedener Fachrichtungen einschließlich Ärzte, MTAs, Krankenschwestern und Medizindokumentare. Für ein gutes Monitoring ist die Sicherstellung der Datenqualität sehr wichtig. So sollte ein Monitor kritisch und sorgfältig arbeiten. Die Monitore sollten gemäß der ICH-GCP-Empfehlungen über alle Gespräche, Besuche und Aktionen, die für die Durchführung der Studie gemacht werden, schriftliche Notizen verfassen.

### ***Monitoring im Studienverlauf***

Durch regelmäßige Besuche sollen die Monitore den Stand der Studie überprüfen und eventuell vorhandene Probleme bzw. Missverständnisse beheben. Alle Studien erfordern nicht die gleichen Zeitaufwand. Jedoch müssen Monitoringsbesuche mindestens einmal vor, einmal während und einmal nach Beendigung der Studie erfolgen. Die Monitoringsbesuche sollen sich nach der Anzahl der durch Prüfzentrum in die Studie eingebrachten Patienten und nach der Dokumentationsaufwand der Studie richten. Läuft die klinische Studie nach den Empfehlungen ab, so sollen Monitoringsbesuche alle 6-8 Wochen stattfinden. Im Prüfplan muss die Monitoringsfrequenz festgelegt sein.

Der Monitor muss sicherstellen, dass das Zentrum protokollgerecht unter Beachtung GCP-ICH, AMG und SOP die Studie durchführt.

Bei Monitoringsbesuchen 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 der Patienten, Name des Prüfarztes, Datum der Einwilligung, Unterschrift der Patienten und des Prüfarztes<sup>26</sup>)
  - auf Vollständigkeit der bereits durchgeführten Korrespondenz u. a. zwischen dem Prüfarzt und Ethikkommission

---

26 Der aufklärende Prüfarzt soll zur Aufklärung im Rahmen dieser klinischen Studie autorisiert sein.

- auf aktuelle Laborzertifikate
- auf Vorhandensein von blanken Vorlagen zur Patientenaufklärung und Patienteneinverständniserklärung
- 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 Laborkit
  - auf Vorhandensein von Prüfmedikation
- Überprüfung der Studienmedikation
  - Lagerung
  - Haltbarkeitsdatum / Chargennummer
  - Medikationsbestand
  - Zubereitung
  - Verabreichung
  - Dokumentation
  - Rückgabe der benutzten Medikation
- Überprüfung des bereits gemeldeten SAE
  - auf vollständige Ausfüllung
  - auf notwendige SAE-Follow-up
  - 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
  - auf die korrekte und vollständige Eintragung der Quelldaten (Source data) in CRF (source data verification / validation)
- Überprüfung des Patientenakten auf Vermerk, dass der Patient im Rahmen einer klinischen Prüfung behandelt wird.
- Überprüfung der studienspezifischen Anforderungen der Untersuchungen und Timelines

### **AUSWERTUNG DER DATEN**

Die Planung und Ausführung der statistischen Analyse muss durch einen namentlich benannten erfahrenen Biometriker / Statistiker durchgeführt werden. Der Biometriker / Statistiker muss die Integrität der Daten während der Datenauswertung und –Datenerhebung sicherstellen. Die wissenschaftliche Integrität einer kli-

nischen Studie und die erhobenen Daten können nur durch biometrische Expertise vor Beginn und während des gesamten Studienablaufs gewährleistet werden. Die Glaubwürdigkeit der erhobenen Daten ist in erster Linie von der Planung der Studie abhängig. Die Art der statistischen Analyse muss im Prüfplan beschrieben 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.

### **KRITERIENVERLETZUNG**

Durch die Bestimmung der Ein- und Ausschlusskriterien wird die Grundgesamtheit bzw. Stichprobe festgelegt. Wenn eines oder mehrere Kriterien für einen Probanden nicht erfüllt sind, muss die Therapie bei diesem Probanden abgebrochen werden. In diesem Fall muss die Therapie außerhalb der Studie weitergeführt werden. Solche Probanden werden als „drop out“ bezeichnet.

Für jedes Abbruchkriterium wird vor Beginn der Studie festgelegt, unter welchen Voraussetzungen die Daten des Probanden in Auswertungen der Studie nicht berücksichtigt werden.

### **ABBRUCH ODER MODIFIKATIONEN BEI DER STUDIENDURCHFÜHRUNG**

Die Datenqualität und Datenvollständigkeit spielt bei den Zwischenauswertungen enorme Rollen, da diese Merkmale über die Fortführung der Studie entscheiden. Die Entscheidung über Abbruch oder Weiterführung der Studie wird durch Beteiligung einer unabhängigen Expertenkommission getroffen.

### **ENDE DER STUDIE**

Ist die gewünschte Patientenzahl erreicht und die Behandlung aller eingeschlossenen Patienten abgeschlossen, so kann die Studie als abgeschlossen betrachtet werden. Die ordnungsgemäß ausgefüllten Prüfbogens (CRF's) werden eingesammelt. Dabei ist zu beachten, dass ein Durchschlag der ausgefüllten Prüfbogens im Prüfzentrum verbleibt.

Beim Abschlussbesuch müssen folgende Punkte behandelt werden

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

Die Beendigung jeder klinischen Prüfung soll bei Landesaufsichtsbehörden und Ethikkommissionen gemeldet werden.

### **AUSWERTUNG UND DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE**

Im Abschlussbericht der klinischen und biometrischen Bewertung werden die Studienergebnisse und die daraus zu ziehenden Schlussfolgerungen präsentiert. Der Abschlussbericht wird folgende Punkte beinhalten:

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

### **ARCHIVIERUNG DER STUDIENUNTERLAGEN**

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 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:

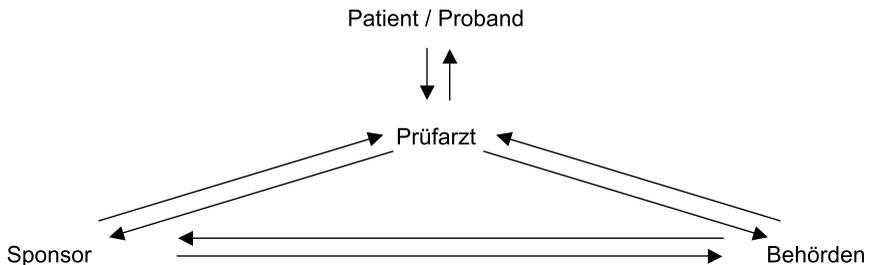
- ▶ Der Prüfarzt muss für die Archivierung und Aufbewahrung der Identifizierungscodes mindestens 15 Jahre nach Abschluss oder Abbruch der Prüfung sorgen.
- ▶ Krankenblätter und andere Originaldaten müssen über den längstmöglichen Zeitraum, den die durchführende Institution (u. a. Krankenhaus, Arztpraxis) gestatt, aufbewahrt werden.
- ▶ Der Sponsor oder späterer Zulassungsinhaber muss alle Versuchsunterlagen solange aufbewahren, wie das Arzneimittel zugelassen ist. Folgende Unterlagen müssen aufbewahrt werden:

- Der 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
  - 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.

## 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, 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. die Sicherstellung der Qualität der erhobenen Daten und GCP-konforme Vorgehensweise. Für die Umsetzung dieses Ziels bedarf es einer Vielzahl von umfangreichen und komplexen Aktivitäten. Zur Verwirklichung eines solchen Qualitätsmanagements bedarf es richtige Organisationsstruktur, Verfahren, Prozesse und Mittel.



Faktoren, die zur Qualitätssicherung beitragen

Für ein angemessenes Qualitätsmanagementsystem sollen 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. die Prozeduren der Datenerhebung und Verarbeitung in EDV-Systemen.

Insgesamt tragen folgende Faktoren zur Qualität der klinischen Studie bei:

- ▶ Patienten- / Probandenbezogene Qualität
- ▶ Studienzentrumbezogene Qualität
- ▶ Sponsorbezogene Qualität
- ▶ Qualitätssicherung durch Audits

## **PATIENTEN- / PROBANDENBEZOGENE QUALITÄT**

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

### ***Patientenbehandlungspass***

Im Patientenbehandlungspass kann der Patient u. a. alle Therapien, unerwünschte Ereignisse und Medikamente eintragen, die er außerhalb und innerhalb des Zentrums erhält. Bei jedem Besuch kann sich das Studienpersonal eine Kopie aus der Dokumentation des Patienten erstellen. Außerdem kann der Behandlungspass eine gute Dokumentation für die Patienten 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 anbieten (siehe Anhang). Der Behandlungspass soll dem Patienten ausreichend Platz bzw. Seiten zur Dokumentation der bei ihm durchgeführten Therapien und Nebenwirkungen anbieten.

### ***Patientenzufriedenheit***

Patientenzufriedenheit soll im Vordergrund jeder Maßnahme stehen, da die Zufriedenheit der Patienten eine lückenlose Dokumentation der Ereignisse erlaubt. Die 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 zusammenarbeiten. Deswegen muss der Patient genaue Informationen über den Ablauf der klinischen Studie erhalten.

### ***Erhebung der unerwünschten Ereignisse 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 Beendigungszeitpunkt, Behandlungsmaßnahmen, sowie die Intensität des Ereignisses (s. Anhang).

### **STUDIENZENTRUMSBEZOGENE QUALITÄT**

Für die Implementierung eines umfassenden Qualitätsmanagements im klinischen Zentrum müssen die Maßnahmen häufig Bereichs- und abteilungsübergreifend eingeführt werden. Der Leiter der klinischen Studien im Prüfzentrum hat die notwendigen Rahmenbedingungen für ein wirksames Qualitätsmanagement zu schaffen. Außerdem soll 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 Studien 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 sollen 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.

Zu Qualitätsmanagement in den klinischen Studien gehören qualitätssichernde Maßnahmen in der Initiierungsphase, Durchführungszeit, Dokumentationsphase sowie Abschlussphase. Leiter des klinischen Zentrums soll 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 ihrer Verantwortlichkeiten bewusst werden. Insgesamt kann die Qualität u. a. durch folgende Maßnahmen verbessert werden:

- ▶ Qualifizierte Studienpersonal
- ▶ Vergleichbare Maßnahmen
- ▶ Source-Daten
- ▶ Vollständige Informationsvermittlung
- ▶ SOP's (Anhang)

### ***Qualifikation der beteiligten Personal***

Im Rahmen der klinischen Studien haben nicht nur die mit klinischen Prüfungen 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, soll vom 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 Studie schafft. Um diese Ziele zu erreichen, sollen 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 Information über den Stand der durchgeführten Studien.

### ***Verwendete Diagnostikverfahren***

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

Die eingesetzten Erfassungsmethoden im Rahmen der klinischen Studien sollen keinen Spielraum für die 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 der klinischen Studien. Obwohl diese Methode sehr genaue Ergebnisse liefert, sind die Untersuchungsergebnisse vom Untersucher abhängig.

### ***Qualitätssicherung im Kliniklabor***

Qualitätssicherung hat längst ihren Zugang ins Kliniklabor gefunden. Die Labors nehmen regelmäßig an sogenannte Ringversuche teil, so dass von ausreichender Qualität ausgegangen werden kann. Für klinische Studien ist der regelmäßige Erhalt von Laborzertifikaten ausreichend, um sich über ausreichende Qualität 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.

### *Good Laboratory Practice (GLP)*

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

### **Source-Daten**

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

### *Schriftliche Datenerhebung*

Schriftliche Datenerhebung muss leserlich sein. Außerdem muss man entnehmen können, wer die Einträge vorgenommen hat.

### *Elektronische Datenerhebung*

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

- ▶ Patientenaufnahme und Verwaltung
- ▶ Datenerhebung im Kliniklabor
- ▶ Befunderhebungen sowohl Bilder als auch der schriftliche Befund
- ▶ Arztbriefschreibung
- ▶ Chemotherapiebestellung
- ▶ Elektronische Archivierung von Patientenakten

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 müssen nur durch autorisierte Personen erlaubt sein. Außerdem muss jeder Zugriff nachvollziehbar sein. Der Leiter des klinischen Zentrums soll 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 Aufsetzung eines abgestürzten Systems
- ▶ Dokumentation der Hard- und Softwareveränderungen
- ▶ Definierte Zeiten der Backuperstellung
- ▶ Sicherstellung des Vollzugriffs auf bereits archivierte Datenbestände
- ▶ Dokumentation jeder Veränderung (namentlich und zeitlich)

### ***Bereitstellung der studienrelevanten Informationen***

Im klinischen Zentrum sollen studienrelevante Informationen für alle autorisierte Personal einfach zugänglich sein. Ein gutes Mittel zur Informationsvermittlung stellt die Funktionalität des Internets / Intranets dar. Damit soll sichergestellt werden, dass der Informationsstand bei allen Studienpersonal gleich ist.

### **ORGANISATION DER PATIENTENAUFNAHME**

Nach dem Einverständnis des Patienten in die Studie muss die Aufnahme der Patienten in das Studienzentrum organisiert werden. Um sicherzustellen, dass alle relevante Untersuchungen bei der Aufnahme durchgeführt werden, muss der zuständige Studienkoordinator diese Aufgabe persönlich übernehmen. Er soll anhand der Checklisten überprüfen welche Untersuchungen noch für das Screening durchzuführen sind. Er soll alle benötigte Untersuchungen veranlassen. Die Termine sollen dem Patienten persönlich mitgeteilt werden. Dadurch kann die Bindung der Patienten an Studienpersonal befestigt werden.

Die Vorteile einer zentralorganisierten Patientenaufnahme sind:

- ▶ Erhebung aller benötigter Daten
- ▶ Besserer Informationsaustausch zwischen Studienzentrum und Patienten
- ▶ Hohe Compliance der Patienten

### **SPONSORBEZOGENE QUALITÄT**

Durch Qualitätssicherungsmaßnahmen soll die Pharmaindustrie sicherstellen, dass angemessene Prozeduren für die Vorbereitung und Durchführung einer klinischen Prüfung zur Verfügung stehen. Im Rahmen der Pharmaentwicklung spricht man von Standardarbeitsanweisungen (Standard Operating Procedures, SOPs). SOPs sind systematische schriftliche Instruktionen für die Durchführung der einzelnen Arbeitsschritte. Dadurch sollen folgende Ziele erreicht werden:

- ▶ Erfüllung der Qualitätsanforderungen

- ▶ Einhaltung der festgelegten internen Standards für klinische Prüfungen
- ▶ Durchführung aller notwendigen Arbeitsschritte zur richtigen Zeit
- ▶ Festlegung der Verantwortlichkeiten und Zuständigkeiten für die einzelnen Arbeitsschritte
- ▶ Festlegung der Schnittstellen und Interaktionen zwischen den verschiedenen am Forschungsprozess beteiligten Abteilungen

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

1. Ist die klinische Prüfung in Übereinstimmung mit den ethischen und wissenschaftlichen Anforderungen, der GCP-Richtlinien, den regulatorischen Anforderungen des Landes, den Richtlinien für das Indikationsgebiet und den eigenen Standards geplant?
2. Stehen die verschiedenen 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?
4. Sind die Begründung, das Design und die Prozeduren der Studie klar und präzise beschrieben?
5. Ist die vorgesehene Patienteninformation verständlich und vollständig?
6. Erlaubt der CRF-Aufbau korrekte und vollständige Dokumentation der erhobenen Daten?

### ***Datenvermittlung an Sponsor***

Die Datenvermittlung an Sponsor geschieht durch die anonymisierte Dokumentation der erhobenen Daten in CRF.

Die Daten können auf verschiedene Wege vermittelt werden:

- ▶ Datenerhebung durch Internet
- ▶ Datenerhebung durch Datenbankfax
- ▶ Datenerhebung im CRF mit Durchschlag

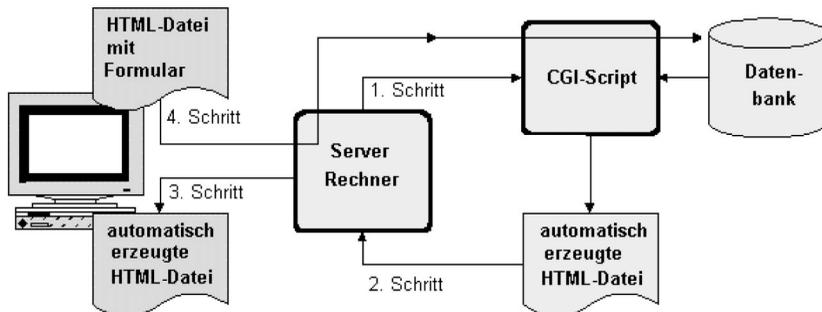
### ***Datenerhebung durch Internet***

Online Datenerhebung erlaubt einen direkten Datenfluss in die Datenbank. Leider sind bis heute einige offene Fragen zu klären etwa wie Datenschutz und Zugriffsberechtigung.

Datenerhebung im Internet funktioniert folgendermaßen: Der Anwender ruft die Webseite von 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.

### Anwender im Zentrum

### Datenbank und Internetserver



### Datenerhebung per Datenbankfax

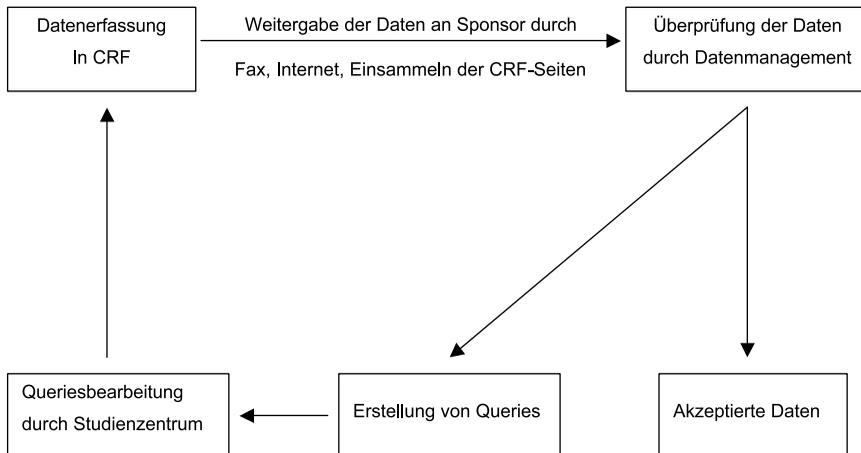
Um Daten per Fax zu versenden, muss die zu diesem Zweck entwickelte CRF ausgefüllt werden. Jede Seite von einer CRF enthält Codes, die im unteren Bereich der Seite sind. Diese Codes ähneln den Codes auf Lebensmittelverpackungen. Vor jedem Faxvorgang wird als oberste Seite eine spezielle Seite verwendet, die zur Kennung des faxenden Zentrums dient. Durch diesen Vorgang kommen die Daten schnell in Datenbank. Das Datenmanagement hat die Möglichkeit eventuelle Fragen über Monitor im Zentrum klären zu lassen.

### Datenerhebung durch CRF mit Durchschlag

Ausfüllen von CRF, die verschiedene Durchschläge haben, stellt die klassische Form der Datenerhebung dar. Die Daten werden zuerst in ein CRF eingegeben. Sie werden entweder per Post an Studienzentrale verschickt oder sie werden vom Monitor eingesammelt.

### Überprüfung der Validität der erhobenen Daten

Regelmäßige Monitorbesuche sollen die Validität der erhobenen Daten sicherstellen. Der Monitor überprüft die Richtigkeit der Dokumentation in CRF anhand der Patientenakten.



### QUALITÄT DER DATENERFASSUNG 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. Queries können entstehen durch:

- ▶ Unausreichende Dokumentation in CRF
- ▶ Schlecht konzipierte CRF's
- ▶ Versäumnis des Abgleichs des CRFs mit Datenbank

Um diese Probleme zu verhindern, müssen:

- ▶ die CRF's eindeutig sein
- ▶ die CRF's in Abstimmung mit Datenbank erstellt werden
- ▶ Änderungen in Bezug der Datenerhebung bei einer laufenden Studie vermieden werden.
- ▶ Fortbildungsveranstaltungen für Monitore durch Datenmanagement organisiert werden.

## 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. In den klinischen Studien werden Qualitätskontrollmaßnahmen durchgeführt:

- ▶ durch firmeninterne Audits
- ▶ durch Zulassungsbehörden und Regierungspräsidien

Eine systematische und unabhängige Überprüfung der mit der klinischen Studie in Zusammenhang stehenden Aktivitäten und Dokumente soll die richtige Durchführung und Datenerhebung bestätigen. Dabei werden folgende Punkte untersucht:

- ▶ Durchführung der studienbezogenen Aktivitäten gemäß Prüfplan
- ▶ Durchführung der studienbezogenen Aktivitäten gemäß den Standardarbeitsanweisungen (**Standard Operating Procedure**) des Sponsors
- ▶ Durchführung der studienbezogenen Aktivitäten gemäß der Guten klinischen Praxis
- ▶ 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 zur Gewinnung neuer Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit eines Medikamentes oder einer Therapiemethode. Durch Audits werden folgende Punkte überprüft:

- ▶ Einsatz der Erfassungsmethoden
- ▶ durchgeführte Maßnahmen
- ▶ eingetretene Ereignisse

Audit stammt aus der klassischen Betriebsprüfung. Audits werden durch Qualitätssicherungsabteilungen der Pharmaindustrie oder durch Behörden durchgeführt. Sie werden stichprobenartig durchgeführt. Audits sind in 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, son-

dern ehe nach einer Bestätigung, dass die Qualitätssicherungsmaßnahmen gut funktionieren. Deswegen soll jedes Audit als eine Chance gesehen werden, das System und die dazugehörigen Prozesse zu verbessern.

Da die Auditoren von Personen, die an der Planung und Durchführung der klinischen Studien beteiligt sind, unabhängig sein sollen, sind die Qualitätssicherungsabteilungen in der Pharmaindustrie direkt dem Management unterstellt. Sie berichten möglichst separat von den klinischen Abteilungen direkt an das Management.

Damit der Auditor mit unvoreingenommenem Blick Aspekte und Probleme, die den mit der Arbeit involvierten Personen leicht entgehen, erkennt, soll er

- ▶ Unabhängig von klinischen Abteilungen arbeiten
- ▶ Nicht direkt in die zu auditierende Studie involviert sein

Durch Audits sollen systematische Probleme aufgedeckt werden, die u. a. durch mangelhaften Qualitätskontrollprozess bedingt sein können. Zur Vermeidung der systematischen Probleme sollen Audits möglichst frühzeitig während der Durchführung einer klinischen Prüfung durchgeführt werden.

In den klinischen Prüfungen werden Audits unterteilt in:

- ▶ Systemaudit, welche die Aufgabe der Überprüfung von Teilsystemen hat. So werden z. B. überprüft, ob die Freigabe der Prüfmedikation zum Versand an die Prüfstellen nach der Erfüllung der Anforderungen erfolgt ist.
- ▶ Studienaudit, welche die Aufgabe der Überprüfung der Durchführung und Dokumentation der berichteten Daten hat. Studienaudit findet 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 Prüfzentrum u. a. auf folgende Punkte :

- ▶ das Vorhandensein und der Inhalt aller regulatorisch geforderter Dokumente
  - Prüfplan und die Prüferbroschüre
  - Ethikvotum
  - Patienteninformation
  - Einverständniserklärung
- ▶ Datenprüfung
- ▶ Lagerung und Handhabung der Medikation
- ▶ Lagerung und Handhabung der möglichen biologischen Proben
- ▶ Informierung des Studienablaufs

### ***US amerikanische Überwachungsbehörde (FDA)***

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 eingereichten 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 unter anderem regelmäßig Audits der eigenen klinischen Prüfungen durchführen. Durch diesen Vorschlag sahen sich die meisten amerikanischen Arzneimittelhersteller im Zugzwang eigene Qualitätssicherungsabteilungen einzurichten.

In den FDA-Zulassungsanträgen müssen die Antragsteller angeben, ob die erhobenen Daten beim Monitoring oder während Audits mit den Originalkrankenakten verglichen wurden 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.

### ***Europäische Überwachungsbehörden***

Da die europäischen Arzneimittelhersteller interessiert sind, ihre in klinischen Prüfungen getesteten Arzneimittel in der USA zugelassen zu bekommen, und sich Wiederholungen bei bereits in Europa durchgeführter Prüfungen zu ersparen, führen sie seit einigen Jahren Qualitätssicherungsmaßnahmen wie Datenkontrollen durch Monitoring und Audits vor Ort an der Prüfstelle durch. Dadurch soll sichergestellt werden, dass die Datenerhebungen einer FDA-Inspektion standhalten. So können die teuren Wiederholungen bereits in Europa durchgeführter Prüfungen in den USA erspart 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 Vorfälle 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 Gesetzeskraft durch die EU-Richtlinie für den Inhalt von Zulassungsanträgen. So müssen seitdem die Zulassungsanträge gemäß GCP-Richtlinien durchgeführt sein. Die

GCP-Empfehlungen der EU wurden 1997 durch die vereinheitlichte Empfehlung der Internationalen Harmonisierungskonferenz (ICH) abgelöst. Die europäische Zulassungsbehörde wird sich in Einzelfällen von den Mitgliedstaaten die GCP-konforme Studiendurchführung bestätigen lassen. Während die Inspektionen beim Prüfarzt nur stichartig stattfinden, liegt der Schwerpunkt der Inspektionen beim Sponsor und der Auftragsforschungsinstitute.

### ***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 nach einem einheitlichen Schema strukturierte Dokumentation. Im Falle der 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
  - Pharmazeutische Entwicklung des Arzneimittels
- ▶ Herstellung
  - Herstellungsformel
  - Herstellungsverfahren und Inprozesskontrollen
- ▶ Kontrolle der Ausgangsstoffe
  - als Arznei wirksame Bestandteile
  - Sonstige Ausgangsstoffe
  - Verpackungsmaterial
- ▶ Kontrolle der Zwischenprodukte
- ▶ Kontrolle des Fertigproduktes
- ▶ Haltbarkeit
  - Haltbarkeitsprüfungen der als Arznei wirksamen Bestandteile
  - Haltbarkeitsprüfungen des Fertigproduktes;
- ▶ Bioverfügbarkeit / Bioäquivalenz
- ▶ Angaben zu Umweltrisiken

## **ABSCHLUSSBERICHT EINER KLINISCHEN PRÜFUNG**

Der Abschlussbericht einer klinischen Studie wird nach ähnlichen Gesichtspunkten, wie der Prüfplan erstellt. Dem Bericht kommt eine wesentliche Aufmerksamkeit zu, da die gewonnenen Daten in Tabellen und Diagrammen dargestellt sind. In der Regel soll der Bericht alle in Prüfplan gestellten Fragen beantworten.

## **BETRUGSVERHALTEN BEI DER KLINISCHEN PRÜFUNG**

Die im Rahmen der klinischen Studien 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 der ganzen Strenge des Gesetzes verfolgt werden. Die 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 den Berufs- und Standesrecht verfolgt. Sollte ein Betrug festgestellt werden, so droht dem Prüfarzt die Entziehung der Approbation. Verstärkte intensive Qualitätskontrollen beim Monitoring können eventuelle Fehlverhalten verhindern. Bisher waren Sponsoren nur in Ausnahmefällen bereit, die Identität den 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)
- ▶ Weigerung des fälligen Honorars
- ▶ Keine weiteren Aufträge in Zukunft

## **ARZNEIMITTELSICHERHEIT**

Die Diskussion um die Arzneimittelsicherheit wurde durch die Erkenntnisse aus der epidemischen Zunahme von Missbildungen bei den Neugeborenen, welche durch Contergan verursacht wurde, 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 bei Arzneimitteln. Im Contergan-Einstellungsbeschluss vom Dezember 1970 hat das

Landgericht Aachen erstmals die Grundprinzipien der Sicherheitsanforderungen bei Arzneimittel 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 einer arzneimittelbedingten Sicherheit hat die Beseitigung der mutmaßlich verursachenden Substanz Vorrang vor allen anderen Interessen.
- ▶ Erst wenn durch sicherheitsrelevante Maßnahmen das mutmaßlich schädigende Agens beseitigt ist, steht die Zeit zur Verfügung, die wissenschaftliche Kausalität der Schädigung abzuklären.

Nach AMG (seit 1978) überprüft das Bundesgesundheitsamt die Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln im Rahmen eines Zulassungsverfahrens. Dabei wird nicht nur karzinogene, mutagene und teratogene Wirkungen bei der Zulassung überprüft. Sondern besteht auch die Möglichkeit im Verdachtsfall risikominimierende Maßnahmen bis zum Verbot der Vermarktung durchzuführen. Dieser Verbot kann erst durch die 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 anderen Maßnahmen bis zum Nullniveau erleichtert und zugleich so beschleunigt, 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 untereinander 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, die Prioritäten und die Meldewege bestrebt. Diese Harmonisierungen führen jedoch nur zur Vereinfachung von Verwaltungsabläufen, aber nicht zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit.

## ZENTRALE ERFASSUNG DER ARZNEIMITTELNEBENWIRKUNGEN

Erfassung der Arzneimittelnebenwirkungen soll eine wesentliche Stütze der Risikoabwehr darstellen. Dadurch können Warnungen ausgesprochen und gegebenenfalls Marktrücknahmen veranlasst werden. In Deutschland führen die zuständigen Bundesoberbehörden (PEI und BfArM) zentrale Register für die Dokumentation unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Die Daten beruhen auf Meldungen aus der pharmazeutischen Industrie, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und anderer 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 sollen, geschaffen werden.
- ▶ Finanzielle Anreize für qualifizierte Meldungen geschaffen werden.
- ▶ Gesetzliche Rahmenbedingungen für Meldung schwerwiegender Nebenwirkungen geschaffen werden.

## ERFAHRUNGEN AUS EINER FDA-INSPEKTION

Vor jeder Inspektion soll man sich klar werden, dass die Inspektion nicht da ist, um Fehler festzustellen, sondern sie soll eine Bestätigung für die bereits durchgeführte Arbeit sein. Damit eine FDA-Inspektion reibungslos verläuft, müssen im Vorfeld einige Vorbereitungen getroffen werden. Einerseits sollen alle an der Studie beteiligten Personen während der Inspektion erreichbar sein. Andererseits müssen alle bereits archivierte CRF's, Prüfartzordner und Patientenkrankenblätter zur Einsicht bereitgestellt werden.

### *Vorstellungsrunde*

Vor Beginn der Inspektion fand eine Vorstellungsrunde statt. An dieser Runde nahmen der Inspektor, der Investigator, Co-Investigator, Studienkoordinator, Apotheker und Vertreter des Sponsors (Monitor und Personen aus der Qualitätssicherungsabteilung) teil. Die Vorstellungsgesprächsrunde war nach einer halben Stunde zu Ende.

### ***Beschreibung des Studienablaufs im Zentrum***

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 Zentrum war.

### ***Rekrutierung der Patienten***

Der Investigator erklärte den genauen Ablauf der Patientenrekrutierung. Jeder Patient wird in unserem Zentrum auf einer multidisziplinären Tumorkonferenz besprochen. Kommt der Patient für eine Studie in Frage, so wird er aufgeklärt. Nach der Aufklärung und Unterschreibung der Einverständniserklärung werden die studienspezifischen Untersuchungen eingeleitet. Durch folgende Maßnahmen kann die Anzahl der in einer Studie aufgenommenen Patienten erhöht werden:

- ▶ Interdisziplinäre Bekanntmachung der Studien in Studienzentrum
- ▶ Bekanntmachung der Studien bei Hausärzten und Fachärzten
- ▶ Bekanntmachung der Studien im Internet
- ▶ Anzeige in Zeitung

### ***Randomisierung der Patienten***

Die Beanstandungen bei der Inspektion basierten auf die 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 für Baseline benötigten Untersuchungen vor der Randomisierung abgeschlossen sein sollen, wenn auch dies nicht direkt gefordert wird.

### ***Applikation der Studienmedikation***

Die subkutane 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 aufgetretenen Nebenwirkungen gefragt.

### ***Abgleich der Quelldaten und Patiententagebücher mit Angaben im CRF***

Die Dokumentation aller Vorkommnisse und Untersuchungen im Krankenblatt ist der erste Schritt bei einer ordnungsgemäß durchgeführten Behandlung. Bei den klinischen Studien muss auch sichergestellt werden, dass die Angaben aus dem Krankenblatt in CRF zu finden sind. Sehr viel Zeit wurde bei der Inspektion für diesen Punkt investiert.

### ***Abgleich der bei 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. Sogar wurde verglichen, ob die vom Zentrum gemeldeten SAE's auch bei eingereichten Unterlagen zu finden sind.

### ***Besichtigung der Apotheke***

Während der Inspektion wurde die Apotheke besichtigt. Dabei wurden u. a. die 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 Überprüfer aus der Vorgehensweise und Überprüfungen 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 Zentrums soll einerseits darauf eingegangen werden, wie so die Prozesse falsch bzw. unvollständig gelaufen sind. Andererseits muss das Zentrum die eingeleiteten Verbesserungsmaßnahmen erläutern.

### ***Zusammenfassung der Inspektion***

Zusammenfassend kann der Ablauf der Inspektion folgendermaßen beschrieben werden:

- ▶ Überprüfung der ordnungsgemäßen Unterschreibung von Patienteneinverständniserklärung, die zusammen mit der Aufklärungsbogen eingehftet sein soll
- ▶ Originaldatenvergleich: Besondere Beachtung fanden die Untersuchungen vor der Randomisierung. Sogar wurde 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 außer der Apotheke fand statt. In der Apotheke wurde auf die Handhabung der Medikationslagerung, Herausgabe und Dokumentation geachtet.

## **Fördernde Institution bei der Durchführung klinischer Studien**

Die Durchführung klinischer Studien erfordert hohe Personelle und Finanzielle Anforderungen. In der Praxis werden klinische Studien entweder durch Pharmaunternehmen oder Netzwerke aus Ärzten konzipiert. Ziel der Netzwerke ist die Erstellung der Behandlungskonzepte 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 konnten wichtige Fortschritte in der medizinischen Behandlung erzielt werden. Besonders erwähnenswert sind die Studien im Bereich der akuten und chronischen Leukämieformen sowie Hodgkinstudien. Durch diese Therapieoptimierungsstudie wird die Fortentwicklung der Krebsmedizin sichergestellt. Andererseits dienen solche Studien zur Schaffung qualitätssichernder Maßnahmen und Transparenz. Aus vielen Beobachtungen geht hervor, dass die im Rahmen der Studien behandelten Patienten eine bessere und effektivere Behandlung erhalten.

### **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 aber von den zur Bewilligung vorgeschlagenen Mitteln nur einen Anteil von einem Drittel.

### **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 Therapieforschung und Entwicklung neuartiger Substanzen sowie zellbiologische und klinische 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 The-

rapiestudien in der pädiatrischen Onkologie werden von der Deutschen Krebshilfe gefördert.

### **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 Studien wurde das Studienhaus Onkologie gegründet, in dem alle Kooperationen im Bereich klinischer Studien 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 Studien. Außerdem werden Skizzen von Prüfplänen klinischer Studien bewertet. Dadurch wird die Begutachtung der Prüfpläne vereinfacht und beschleunigt.

### **EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH AND CANCER TREATMENT (EORTC)**

Im Jahre 1976 wurde EORTC in Belgien gegründet. Seitdem nutzen viele Forschungsgruppen die Unterstützung der EORTC u. a. bei der Durchführung klinischer Studien. In 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 Studien in Onkologie und Aufbau von qualitätssichernden Maßnahmen. Seit einiger Zeit unterstützt die EU-Kommission andere innovative Forschungsprogramme von EORTC u. a. Lebensqualitätsbestimmungen bei Krebspatienten. Entsprechend der Tumorerkrankung stellt EORTC verschiedene Lebensqualitätbogen zu Forschungszwecken zur Verfügung. Außerdem koordiniert und konzipiert EORTC die Durchführung klinischer Studien. Im Jahr 2000 wurden 6509 neue Patienten in EORTC-Studien aufgenommen.

## **KRANKENKASSEN**

Die Beteiligung der Krankenkassen an den klinischen Studien ist durch die entsprechenden Ausführungen im Gesundheitsstrukturgesetz, im Krankenhausfinanzierungsgesetz und im 5. Sozialgesetzbuch (SGB) eingeschränkt. Um eine Beteiligung der Krankenkassen in klinischen Studien zu ermöglichen, müssen die gesetzlichen Grundlagen geändert werden.

## **KRANKENKASSEN UND THERAPIEOPTIMIERUNGSTUDIEN**

In letzter Zeit wird zunehmend die Finanzierung der Behandlung im Rahmen der Therapieoptimierungsstudien durch Kostenträger in Frage gestellt. Diese ablehnende Haltung wird durch diesen Satz begründet, dass diese Art der Behandlung Forschung sei und entsprechend der Regelung des 5. SGB nicht die Aufgabe der Krankenkassen sei. Da die Therapieoptimierungsstudien gute Werkzeuge zur Qualitätssicherung und Entwicklung der medizinischen Versorgung darstellen, sollen sie als feste Bestandteile der Regelversorgung anerkannt werden.

## Klinische Studien im Intranet

Optimale Durchführung klinischer Studien in einem Zentrum erfordert ausgeklügelte Informationspolitik. Im Zeitalter des Internets und Intranets bietet sich die Webfunktionalität als ein geeignetes Werkzeug, gezielt Informationen im klinischen Zentrum verfügbar zu machen.

Hier möchten wir Ihnen das Projekt für die Erstellung einer Informationsseite vorstellen. In diesen Seiten können neben den Informationen zu den im Zentrum durchgeführten Studien, Chemopläne für standardisiertes Arbeiten, Empfehlungen zu Nachsorgeuntersuchungen und weitere Informationen zur Verfügung gestellt werden.

**Studiensekretariat**

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. 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 unerwünschten Reaktionen eines Prüfmittels am Menschen festgestellt werden. Den klinischen Prüfungen müssen immer angemessene pharmakologische und toxikologische Versuche am Tier vorausgegangen sein.

Klinische Studien sind systematische Untersuchungen am Menschen, um Pharmakodynamik und therapeutische Wirkungen eines Arzneimittels zu entdecken oder zu bestätigen. Außerdem sollen sie Informationen zu Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung der aufgenommenen Arzneimittel liefern. 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 Phasen I bis IV unterteilt. Sehr klare Abgrenzungen sind nicht möglich zwischen den verschiedenen Phasen der klinischen Studien. Vielmehr bestehen unterschiedliche Auffassungen im Hinblick auf Methodologie und Details. Klinische Studien der Phase I, II und III werden in der Regel in der Form der kontrollierten Studien als offen, Blind- oder Doppelblindversuche angelegt. Diese Bedingungen herrschen gelegentlich auch bei der Durchführung der klinischen Studien der Phase IV. In diesen Fällen werden die Patienten bzw. gesunde Versuchspersonen 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.

Bei offenen Studien wissen die Patienten, welcher Gruppe sie angehören. Im Gegensatz zu offenen Studien wissen sie bei Blindprüfungen nicht, ob sie das Prüfpräparat, das Standardpräparat oder das Placebo erhalten.

**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 Ärzten initiiert. Da der Abschluss einer Patientenversicherung vor der Durchführung der klinischen Prüfung ein Muss darstellt und dies ohne Sponsor ziemlich kostspielig ist, bietet die Deutsche Krebsgesellschaft dafür seit 1998 eine Gruppenversicherung an.

**Anwendungsbeobachtung**  
Anwendungsbeobachtungen (§ 67 Absatz 6 Arzneimittelgesetz) sind Beobachtungsstudien, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei

**Navigation:**  
 ▶ Bronchial  
 ▶ Brust  
 ▶ Colon  
 ▶ GYN  
 ▶ Hämatologie  
 ▶ Lymphom  
 ▶ Magen  
 ▶ Ösophagus  
 ▶ Ovarien  
 ▶ Pankreas  
 ▶ Supportiv  
 ▶ ZNS  
 ▶ Chemopläne  
 ▶ Formulare  
 ▶ Nachsorge  
 ▶ Sonstige  
 Leitlinien 2002  
 Onko. Dokumentation  
 Tumorzentrierung  
 Favoriten  
 Anfangsseite  
 Menü abbauen!

Copyright by Dr. Waladhani  
Alle Rechte vorbehalten.

Der Vorteil dieser Informationspolitik ist:

- ▶ schnelle Informationsvermittlung
- ▶ sofortige Aktualisierung aller Veränderungen
- ▶ gleiche Vorgehensweise durch alle Teammitglieder

Um die Informationsvermittlung übersichtlich zu gestalten, soll die Startseite eine Einteilung nach den Organen beinhalten. Diese Vorgehensweise sichert den schnellen Zugriff zu der gewünschten Information. Im zweiten Schritt sollen die Studien wie im Falle des Bronchialkarzinoms in „Kleinzeller“ und „Nicht-Kleinzeller“ unterteilt werden. Im Falle des Brustkarzinoms soll die Einteilung nach „Adju-

vant“ und „Palliativ“ erfolgen. Im nächsten Schritt sollen die weitere Unterteilungen vorgenommen werden.

**Studiensekretariat**

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. 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 unerwünschten Reaktionen eines Prüfmittels an Menschen festgestellt werden. Den klinischen Prüfungen müssen immer angemessene pharmakologische und toxische Versuche am Tier vorausgegangen sein.

Klinische Studien sind systematische Untersuchungen am Menschen, um Pharmakodynamik und therapeutische Wirkungen eines Arzneimittels zu entdecken oder zu bestätigen. Außerdem sollen sie Informationen zu Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung der aufgenommenen Arzneimittel liefern. 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 Phasen I bis IV unterteilt. Sehr klare Abgrenzungen sind nicht möglich zwischen den verschiedenen Phasen der klinischen Studien. Vielmehr bestehen unterschiedliche Auffassungen im Hinblick auf Methodologie und Details. Klinische Studien der Phase I, II und III werden in der Regel in der Form der kontrollierten Studien als offen, Blind- oder Doppelblindversuche angelegt. Diese Bedingungen herrschen gelegentlich auch bei der Durchführung der klinischen Studien der Phase IV. In diesen Fällen werden die Patienten bzw. gesunde Versuchspersonen 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.

Bei offenen Studien wissen die Patienten, welcher Gruppe sie angehören. Im Gegensatz zu offenen Studien wissen sie bei Blindprüfungen nicht, ob sie das Prüfpräparat, das Standardpräparat oder das Placebo erhalten.

**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 Ärzten initiiert. Da der Abschluss einer Patientenversicherung vor der Durchführung der klinischen Prüfung ein Muss darstellt und dies ohne Sponsor ziemlich kostspielig ist, bietet die Deutsche Krebsgesellschaft dafür seit 1998 eine Gruppenversicherung an.

**Anwendungsbeobachtung**  
Anwendungsbeobachtungen (§ 67 Absatz 6 Arzneimittelgesetz) sind Beobachtungsstudien, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei

Wird eine Studie angeklickt, so erscheinen auf der rechten Seite kurze Information zu der Studie und ein Menü. Dieses Menü bietet folgende Punkte zur Wahl an:

- ▶ **Einschlusskriterien:** In dieser Seite werden Einschlusskriterien der Studie dargestellt.
- ▶ **Ausschlusskriterien:** In dieser Seite werden Ausschlusskriterien der Studie dargestellt.
- ▶ **Randomisierung:** In dieser Seite wird die Vorgehensweise der Randomisierung mit Kontaktpersonen dargestellt. Sollen Formulare zur Randomisierung ausgefüllt werden, so sind sie hier erhältlich.
- ▶ **Verlauf:** In dieser Seite wird der Verlauf der Studie bezüglich der Behandlung und Untersuchungen dargestellt.
- ▶ **Staging:** In dieser Seite werden alle Anforderungen der Studie bezüglich der Eingangsuntersuchungen dargestellt.
- ▶ **Restaging:** In dieser Seite werden alle Untersuchungen aufgelistet, die am Ende der Studie durchgeführt werden sollen.
- ▶ **Dosisreduktion:** In dieser Seite werden die Bedingungen, die zu einer Dosismodifikation führen können dargestellt.
- ▶ **Begleittherapie:** In dieser Seite sind Informationen zu der erlaubten und unerlaubten Therapie im Rahmen der Studie dargestellt.

- ▶ **Download:** In dieser Seite werden alle über diese Studie verfügbare Dokumente zum Download bereitgestellt u. a. Chemopläne, schematische Darstellung der Studie, Formulare.
- ▶ **Kontakt:** In dieser Seite stehen Kontaktadressen der relevanten Personen für diese Studie.

Studienzentrale - Netscape

**Multizentrische Therapieoptimierungsstudie für die Therapie der B-ALL und hochmaligner B-Non-Hodgkin-Lymphome (15-55 Jahre) (GMALL-B-ALL/NHL 2002)**

1. Prüfung der Verträglichkeit und Wirksamkeit neuer Therapieelemente zur Verbesserung von Remissionsrate, Gesamtüberleben und Remissionsdauer

- Gabe von anti-CD20 (Rituximab) mit einer Kombinations-chemotherapie
- Kombinationstherapie von Hochdosis-Methotrexat und Hochdosis-Cytarabin mit konventionellen Zytostatika (Block C)
- Prophylaktische Gabe von G-CSF nach allen Chemotherapiezyklen
- Lokale Bestrahlung nach 6 Zyklen bei Mediastinal-Tumor, ZNS-Befall und Rest-Tumor nach 6 Zyklen

2. Prüfung einer altersadaptierten Therapiestratifikation nach biologischem Alter (<= 55 Jahre)

3. Definition von Prognosefaktoren

4. Probenasservierung für die Evaluation der minimalen Restkrankung (MRD) bei B-ALL und hochmalignen NHL

5. Etablierung einer zentralen Referenzpathologie

Die Studienstratifikation wird nach der Ann-Arbor-Klassifikation durchgeführt:

Stadium I	• Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder
Stadium II	• Vorliegen eines einzigen lokalisierten extranodalen Herdes (E)
Stadium III	• Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells oder • Vorliegen eines lokalisierten extranodalen Herdes (E) mit Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells oder • Vorliegen mehrerer lokalisierter extranodaler Herde (E) mit oder ohne Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
Stadium III	• Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells oder • Befall von einem oder mehreren lokalisierten extranodalen Herden (E) mit oder ohne Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen, so daß ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt
Stadium-IV	• Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

Copyright by Dr. Waladhani  
Alle Rechte vorbehalten.

Studienzentrale - Netscape

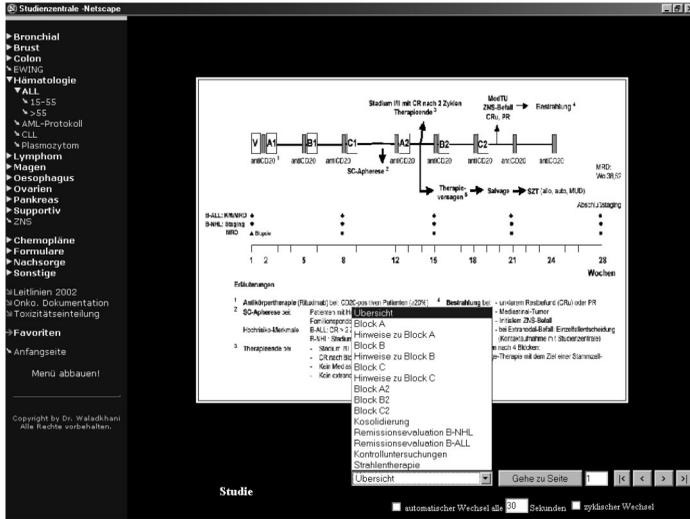
**Multizentrische Therapieoptimierungsstudie für die Therapie der B-ALL und hochmaligner B-Non-Hodgkin-Lymphome (15-55 Jahre) (GMALL-B-ALL/NHL 2002)**

Studienprotokoll	Anhanggestanz	Gesamtübersicht	Chemoplan Block A1	Chemoplan Block A2	Chemoplan Block B2	Chemoplan Block C2	Konsolidierung mit Anti-CD-20
Block A möglichst Montag beginnen, dann Methotrexat an einem Montag bzw. Dienstag gegeben werden kann!	Remissionskontrolle vor C1 planen!			Remissionskontrolle vor B2 planen!		Remissionskontrolle nach C2 (Woche 21) planen!	Abschlußtagung in Woche 28!

[Dienstag der Studie](#)

Copyright by Dr. Waladhani  
Alle Rechte vorbehalten.

Aus dem Downloadbereich kann ein Diashow zu der Studie angesteuert werden.



## Chemopläne

Aus dem Hauptmenü kann der Bereich „Chemopläne“ angesteuert werden. Aus Übersichtlichkeitsgründen wird dieser Punkt in verschiedenen Karzinomen unterteilt.

The screenshot shows the 'Studiensekretariat' page in the clinical trial management interface. The sidebar menu is expanded to show 'Chemopläne' with sub-categories for 'Bronchialkarzinom', 'Kleinzell-Chemotherapie', 'Gastrointestinal', 'Kolon', 'Magen', 'Pankreas', 'Phase III', 'HämATOLOGIE', 'HL', 'Lymphom', 'HDS', 'High CHOP', 'Relapsed Hodgkin', 'Relapsed NHL', 'Rezevier-CD', 'Mammakarzinom', 'adjuvant', 'palliativ', 'allg. Pläne', 'Formulare', 'Nachsorge', and 'Sonstige'. The main content area is titled 'Studiensekretariat' and contains text about the purpose of clinical trials, the importance of safety, and the role of the study secretariat. It also includes a section for 'Therapieoptimierungsstudien' and 'Anwendungsbeobachtung'. The text describes the systematic nature of clinical trials, the need for safety, and the role of the study secretariat in ensuring the quality and safety of the trial. The 'Therapieoptimierungsstudien' section lists criteria for such studies, including the complexity of the therapy, the use of multiple drugs, and the need for optimization. The 'Anwendungsbeobachtung' section describes the use of observational studies to monitor the safety and efficacy of drugs in clinical practice.

## Formulare

Aus dem Hauptmenü kann der Bereich „Formulare“ angesteuert werden. Dadurch gelangt man zu Untermenüs „Cytologie“, „Gewebe“, „Hämatologie“ und „Dokumentationsbogen“. Durch Ansteuern dieser Punkte werden Vorgehensweisen zur Behandlung und Versand von Proben an Zentrallabors beschrieben. Außerdem stehen Formulare zum Download bereit.

**Studiensekretariat**

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. 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 unerwünschten Reaktionen eines Prüfmittels an Menschen festgestellt werden. Den klinischen Prüfungen müssen immer angemessene pharmakologische und toxikologische Versuche am Tier vorausgegangen sein.

Klinische Studien sind systematische Untersuchungen am Menschen, um Pharmakodynamik und therapeutische Wirkungen eines Arzneimittels zu entdecken oder zu bestätigen. Außerdem sollen sie Informationen zu Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung der aufgenommenen Arzneimittel liefern. 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 Phasen I bis IV unterteilt. Sehr klare Abgrenzungen sind nicht möglich zwischen den verschiedenen Phasen der klinischen Studien. Vielmehr bestehen unterschiedliche Auffassungen in Hinblick auf Methodologie und Details. Klinische Studien der Phase I, II und III werden in der Regel in der Form der kontrollierten Studien als offen, Blind- oder Doppelblindversuche angelegt. Diese Bedingungen herrschen gelegentlich auch bei der Durchführung der klinischen Studien der Phase IV. In diesen Fällen werden die Patienten bzw. gesunde Versuchspersonen 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.

Bei offenen Studien wissen die Patienten, welcher Gruppe sie angehören. Im Gegensatz zu offenen Studien wissen sie bei Blindprüfungen nicht, ob sie das Prüfpräparat, das Standardpräparat oder das Placebo erhalten.

**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 Ärzten initiiert. Da der Abschluss einer Patientenversicherung vor der Durchführung der klinischen Prüfung ein Muss darstellt und dies ohne Sponsor ziemlich kostspielig ist, bietet die Deutsche Krebsgesellschaft dafür seit 1998 eine Gruppenversicherung an.

**Anwendungsbeobachtung**

Anwendungsbeobachtungen (§ 67 Absatz 6 Arzneimittelgesetz) sind Beobachtungsstudien, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei

## Nachsorge

Aus dem Hauptmenü kann der Bereich „Nachsorge“ angesteuert werden. Dadurch gelangt man zu einer Einteilung nach den Organen. Eine weitere Unterteilung ist die Einteilung nach „Adjuvant“ oder „Palliativ“. Durch Ansteuern der Unterpunkte stehen Informationen zu den Follow-Up-Untersuchungen beschrieben, die im Rahmen der klinischen Studien durchgeführt werden sollen. Außerdem können weitergehende Informationen zu den Nachsorgeuntersuchungen, die außerhalb den klinischen Studien durchgeführt werden, zur Verfügung gestellt werden.

**Studiensekretariat**

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. 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 unerwünschten Reaktionen eines Prüfmittels am Menschen festgelegt werden. Den klinischen Prüfungen müssen immer angemessene pharmakologische und toxikologische Versuche am Tier vorausgegangen sein.

Klinische Studien sind systematische Untersuchungen am Menschen, um Pharmakodynamik und therapeutische Wirkungen eines Arzneimittels zu entdecken oder zu bestätigen. Außerdem sollen sie Informationen zu Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung der aufgenommenen Arzneimittel liefern. 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 Phasen I bis IV unterteilt. Jede klare Abgrenzung ist nicht möglich zwischen den verschiedenen Phasen der klinischen Studien. Vielmehr bestehen unterschiedliche Auffassungen im Hinblick auf Methodologie und Details. Klinische Studien der Phase I, II und III werden in der Regel in der Form der kontrollierten Studien als offen, Blind- oder Doppelblindversuche angelegt. Diese Bedingungen herrschen gelegentlich auch bei der Durchführung der klinischen Studien der Phase IV. In diesen Fällen werden die Patienten bzw. gesunde Versuchspersonen 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.

Bei offenen Studien wissen die Patienten, welcher Gruppe sie angehören. Im Gegensatz zu offenen Studien wissen sie bei Blindprüfungen nicht, ob sie das Prüfpräparat, das Standardpräparat oder das Placebo erhalten.

**Therapieoptimierungsstudien**

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

- bei komplexen Therapiegimes z.B. Anwendung mehrere Arzneimittel
- unter nicht zugelassenen Indikationen
- mit nicht zugelassenen Dosierungen

Therapieoptimierungsstudien werden meist von Ärzten initiiert. Da der Abschluss einer Patientenversicherung vor der Durchführung der klinischen Prüfung ein Muss darstellt und dies ohne Sponsor ziemlich kostspielig ist, bietet die Deutsche Krebsgesellschaft dafür seit 1998 eine Gruppenversicherung an.

**Anwendungsbeobachtung**

Anwendungsbeobachtungen (§ 67 Absatz 6 Arzneimittelgesetz) sind Beobachtungsstudien, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei

## Sonstige

Aus dem Hauptmenü kann der Bereich „Sonstige“ angesteuert werden. Dadurch gelangt man zu verschiedenen Unterpunkten:

- ▶ Allg. Pat.-Info.: In diesem Bereich werden Patientenaufklärungsbogen, die im Klinikalltag ständig benötigt werden, zur Verfügung gestellt.
- ▶ Archiv: Durch die Wahl des Feldes „Archiv“ soll der Anwender Informationen zu archivierten Studienunterlagen erhalten. Da der Prüfarzt für die Archivierung und Aufbewahrung der Identifizierungs-codes mindestens 15 Jahre nach Abschluss oder Abbruch der Prüfung sorgen muss, erscheint es sinnvoll zu sein, Informationen über archivierte Unterlagen für Studienpersonal bereitzustellen. Diesen Bereich kann der Anwender durch ein gültiges Passwort erreichen.
- ▶ Studienakten: Diesen Bereich können die Anwender mit besonderen Rechten benutzen, da in diesem Bereich Listen über die Patienten erhältlich sind, die im Rahmen der klinischen Studien behandelt werden.
- ▶ Fortbildung: Aus diesem Bereich können verschiedene Diashows zu verschiedenen Fortbildungen angesteuert werden.

Studienzentrale - Netstage

- ▶ Bronchial
- ▶ Brust
- ▶ Colon
- ▶ EWING
- ▶ Hämatologie
- ▶ Lymphom
- ▶ Magen
- ▶ Oesophagus
- ▶ Ovarien
- ▶ Pankreas
- ▶ Supportiv
- ↳ ZNS
- ▶ Chemoplane
- ▶ Formulare
- ▶ Nachsorge
- ▼ Sonstige
  - ↳ eig. Fallstudien
  - ↳ Studienakten
  - ↳ Fortbildung
- ↳ Leitlinien 2002
- ↳ Online-Dokumentation
- ↳ Toxizitätseinstellung
- ▶ Favoriten
- ↳ Anfangseite
- Menu abbauen!
- Copyright by Dr. Waldhörn  
Alle Rechte vorbehalten.

## Studiensekretariat

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. 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 unerwünschten Reaktionen eines Prüfmittels an Menschen festgestellt werden. Den klinischen Prüfungen müssen immer angemessene pharmakologische und toxikologische Versuche an Tier vorausgegangen sein.

Klinische Studien sind systematische Untersuchungen am Menschen, um Pharmakodynamik und therapeutische Wirkungen eines Arzneimittels zu entdecken oder zu bestätigen. Außerdem sollen sie Informationen zu Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung der aufgenommenen Arzneimittel liefern. 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 Phasen I bis IV unterteilt. Sehr klare Abgrenzungen sind nicht möglich zwischen den verschiedenen Phasen der klinischen Studien. Vielmehr bestehen unterschiedliche Auffassungen im Hinblick auf Methodologie und Details. Klinische Studien der Phase I, II und III werden in der Regel in der Form der kontrollierten Studien als offen, Blind- oder Doppelblindversuche angelegt. Diese Bedingungen herrschen gelegentlich auch bei der Durchführung der klinischen Studien der Phase IV. In diesen Fällen werden die Patienten bzw. gesunde Versuchspersonen 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.

Bei offenen Studien wissen die Patienten, welcher Gruppe sie angehören. Im Gegensatz zu offenen Studien wissen sie bei Blindprüfungen nicht, ob sie das Prüfpräparat, das Standardpräparat oder das Placebo erhalten.

**Therapieoptimierungsstudien**

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

- bei komplexen Therapierégimes z.B. Anwendung mehrere Arzneimittel
- unter nicht zugelassenen Indikationen
- mit nicht zugelassenen Dosierungen

Therapieoptimierungsstudien werden meist von Ärzten initiiert. Da der Abschluss einer Patientenversicherung vor der Durchführung der klinischen Prüfung ein Muss darstellt und dies ohne Sponsor ziemlich kostspielig ist, bietet die Deutsche Krebsgesellschaft dafür seit 1998 eine Gruppenversicherung an.

**Anwendungsbeobachtung**

Anwendungsbeobachtungen (§ 67 Absatz 6 Arzneimittelgesetz) sind Beobachtungsstudien, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei

## 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 benötigten Daten. Die Biostatistik in der Versuchsplanung hat zum Ziel:

- ▶ Vermeidung nicht auswertbare Daten
- ▶ Erhebung der dringlich benötigten Daten

Bei der Interpretation der Ergebnisse retrospektiver Studien – insbesondere dem Vergleich mehrerer Therapien (historischer Vergleich) - ist äußerste Vorsicht geboten. Die Notwendigkeit retrospektiver Studien ist unbestritten. Ebenso unbestritten ist, dass sich nur in prospektiv geplanten Studien wissenschaftlich gesicherte Erkenntnisse gewinnen lassen.

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 Wirkungsnachweis von Arzneimitteln vorgeschrieben sind. Als Grundlage für die evidenzbasierte Medizin sind solche Studien unverzichtbar geworden.

Zum Nachweis der Wirksamkeit eines Arzneimittels (Phase III) sollen vorzugsweise kontrollierte klinische Studien, möglichst als Doppelblindversuch 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 Wert der sogenannte p-Wert. Er beschreibt die Wahrscheinlichkeit, ob ein positives Ergebnis für die neue Therapie nur durch Zufall zustande gekommen ist. 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. Diesen 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
- ▶ zufälligem Fehler

Planung, Durchführung und Auswertung eines Versuchs müssen so gestaltet werden, dass systematische Fehler vermieden werden. Dazu gehören:

- ▶ Detaillierte Planung
- ▶ Festlegung des Endpunkts
- ▶ Ausführliche und studienbegleitende Dokumentation
- ▶ Festlegung der Auswertungszeit
- ▶ Fachgerechte Auswertung

## ENTWICKLUNGSPÄNE

Die Datenerhebungen in klinischen Studien lassen sich nach verschiedenen Kriterien unterteilen:

**Retrospektive** Erhebungen sind rückwirkende Untersuchungen auf bestimmte Faktoren. Bei retrospektiven Erhebungen werden die benötigten Daten aus den früheren Patientenakten erhoben. Einerseits sind diese Erhebungen wegen der geringen Zeitaufwand und finanziellen Aufwand 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 wenn schon nur in der Phase IV eine Verwendung.

**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) und internationale Gesetze und Richtlinien hohe Standards für Wirksamkeitsnachweis von Arzneimitteln vorschreiben.

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

der 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.

## BIASKONTROLLE

Wenn die Einteilung der Probanden für eine Therapie vom Belieben des behandelnden Arztes und des Probanden abhängig ist, eine der zu prüfenden Therapien zu wählen, 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 sogenannten Bias (z. B. Selection-Bias<sup>27</sup>, Informations-Bias<sup>28</sup>, Confounding<sup>29</sup>) so gering wie möglich zu halten, werden verschiedene Methoden eingesetzt wie z. B. Randomisierung und Verblindung.

**Randomisierung** dient zur Zuweisung eines Patienten zu 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

---

27 Selection-Bias sind systematische Verzerrungen, die durch mangelnde Berücksichtigung einer das Studienergebnis beeinflussenden Größe bei der Auswahl der Stichprobe zustande kommt.

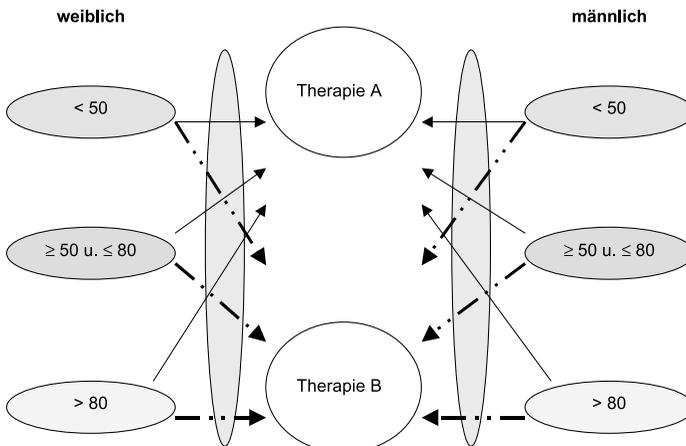
28 Information-Bias sind systematische Verzerrungen, die durch Messfehler zustande kommen.

29 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.

- ▶ Klumpenstichprobe
- ▶ Mehrstufige Auswahlverfahren

Im einfachsten Fall könnte man bei jedem Patienten eine Münze werfen und je nach Seite den einen oder den anderen Studienarm auswählen. Z.B. es wird bei einer zweiarmligen Therapie mit eineiigen Zwillingen ein Zwilling in einer Gruppe und der andere Zwilling in die andere 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 den klinischen Studien in der Regel um den Vergleich zwischen verschiedenen Therapieformen und nicht um Placeboeffekt 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;  $\geq 50$  und  $\leq 80$  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.

**Verblindung.** Zwei verschiedene Formen der Verblindung gibt es:

- ▶ **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 der zweifachblinden Studie wissen weder der Patient noch der Arzt, welche von beiden Therapien verabreicht wird. In diesem Fall weiß es nur der Sponsor. Die Information über Form der Therapie wird in einem Umschlag im Prüfarztordner aufbewahrt. In der Notfallsituation darf der Umschlag geöffnet werden. Nur bei der Auswertung wird diese Information bekannt gegeben. Meistens wird die Medikation mit einer speziellen Medikationsnummer den Patienten durch die Randomisierung zugeordnet.

## KONFIGURATION DER STUDIE

Vor dem Beginn der Studie soll geklärt werden, ob die Behandlungen in parallelen Gruppen oder in Gross-over-Design<sup>30</sup> 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.

## STUDIENMONITORING / ZWISCHENAUSWERTUNGEN

Ein engmaschiges zeitnahes Studienmonitoring soll regelmäßig erfolgen. Zwischenauswertungen dienen zur Bestimmung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses. Somit kann die Fortführung der Studie aus ethischen und juristischen Gründen in Frage gestellt werden. Außerdem kann die Zwischenauswertung zu vorzeitigem Ende der Studie beitragen, wenn die erreichten Ergebnisse den Wirksamkeitsnachweis liefert oder die Ergebnisse das Gelingen des Wirksamkeitsnachweises als unwahrscheinlich erscheinen lassen.

---

30 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.

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.

### **DATENERFASSUNG**

Verfahren zur zeitnahen Erfassung und Evaluierung (Bewertung) aller Studierendaten wird nach GCP/ICH für die Durchführung der klinischen Studien vorausgesetzt. Die zugrundeliegende Datenbank soll Kontrollen erlauben, 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
- ▶ 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.

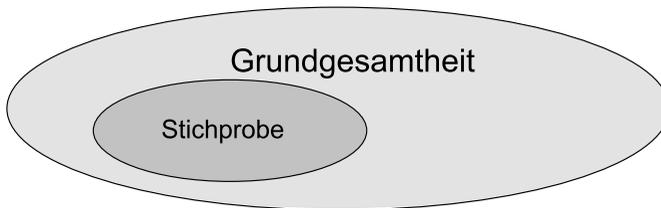
Die Vorteile der elektronischen Datenerhebung für Sponsor sind:

- ▶ Übersicht über die Rekrutierungsgeschwindigkeit in den Prüfzentren
- ▶ Übersicht des Studienstatus der einzelnen Patienten
- ▶ Übersicht der Behandlungsabbrüche
- ▶ Überblick über fehlende Daten
- ▶ Übersicht über Extremwerte der Messungen
- ▶ Überprüfung der Prüfplanverstöße
- ▶ Möglichkeit statistische Aussagen zur zentralen Tendenz und Streuung der Daten zu treffen

### **STATISTISCHER ANALYSEPLAN**

Im statistischen Analyseplan werden alle erforderliche 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 Test dienen dazu, zufällige von überfälligen Effekten zu trennen. 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 sogenannte 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  $\alpha$  für einen Fehler 1. Art bezeichnet man als Irrtumswahrscheinlichkeit oder als das 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 vorliegen. Zu einer festen Alternative ist  $\beta$  die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 2. Art und  $(1-\beta)$  die Macht oder Power des Tests.

## FALLZAHL

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.

### Wahrscheinlichkeitsrechnung

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)*

## **ZWISCHENAUSWERTUNG UND MONITORING**

Bei der Planung einer klinischen Studie werden Patientenzahl, Rekrutierungs- und Follow-Up-Zeit festgeschrieben. Organisatorische und ethische Gründe erfordern Monitoring des Studienverlaufs sowohl intern als auch extern.

### ***Internes Monitoring***

Bei internem Monitoring werden periodisch deskriptive Auswertungen von Datenqualität, Rekrutierungszahlen, Einschlusskriterien und kombinierten Ereignisraten etc. (kein Therapievergleich) vorgenommen.

### ***Externes Monitoring***

Externes Monitoring beschreibt ethische Notwendigkeit des frühestmöglichen Erkennens von Therapieunterschieden.

### ***Data and Safety Monitoring Board (DSMB)***

Realisierung von Interimanalysen soll über ein unabhängiges interdisziplinäres DSMB durch Kliniker, Biometriker und Ethiker gewährleistet sein. Da sie nicht direkt in den Studien beteiligt sind, können sie unabhängige Entscheidungen über Abbruch, Modifikation oder Weiterführung der Studie treffen.

## **INTENTION TO TREAT (ITT)**

„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 die Patienten nach der Randomisierung erhalten haben.

Ohne Protokollverletzungen ist ITT das natürliche Vorgehen. Protokollverletzungen können u. a. sein:

- ▶ wichtiges 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 allgemeinen nicht zufällig zustande. Sie hängen in der Regel oft mit der Therapie, dem Behandlungserfolg oder dem Gesundheitszustand des Patienten zusammen. Wenn die Patienten durch Randomisierung auf verschiedene Therapiearme verteilt werden, kann die Therapie in jedem Arm so erfolgen:

#### *Behandlungsarm A*

- ▶ Protokollgerechte Behandlung
- ▶ Behandlung abgebrochen, keine weitere Behandlung
- ▶ Behandlung abgebrochen; Weiterbehandlung im Behandlungsarm B

#### *Behandlungsarm B*

- ▶ Protokollgerechte Behandlung
- ▶ Behandlung abgebrochen, keine weitere Behandlung
- ▶ Behandlung abgebrochen; Weiterbehandlung im Behandlungsarm A

Die Auswertung obiger Studie kann folgendermaßen erfolgen:

- ▶ 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 so ausgewertet, wie sie behandelt worden sind. 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 Pre-Protokoll-Analyse als Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit des Therapieeffekts eingesetzt werden.

### **PROBLEMATIK VON SUBGRUPPENANALYSEN**

In der Auswertungsphase einer klinischen Studie können häufig neue Fragen aufkommen, wie z. B. der Therapievergleich in prognostischen Subgruppen. Im Ex-

tremfall werden die Patienten eines Kollektivs zum Test auf Therapieunterschiede in alle möglichen Subgruppen aufgeteilt. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit für falsch positives Resultat 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
- ▶ Hohe Wahrscheinlichkeit in multizentrische Studien unterschiedliche Ergebnisse in den Zentren zu erhalten

### 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. So gehört Überlebenszeitanalyse zur statistischen Beurteilung von Daten, die zur Analyse von:

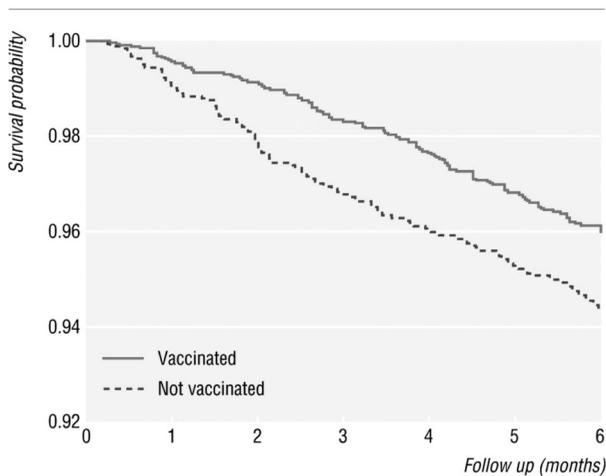
- ▶ Zeitspanne bis zum Wiederauftreten einer Erkrankung
- ▶ oder Zeitspanne bis zum Erscheinen einer Tumorprogression dient.

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 Eintritt des Ereignisses
- ▶ eine weitere Verlaufsbeobachtung ist nicht möglich (lost to follow-up)
- ▶ Herausfallen aus der Studie (z. B. wegen unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen)

### 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.



*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, 1990-6<sup>31</sup>*

31 Ines Kristensen, Peter Aaby, Henrik Jensen. Routine vaccinations and child survival: follow up study in Guinea-Bissau, West Africa. *BMJ* 2000;321:1435

**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.

***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.

## Fragen zu klinischen Studien

**Welche** Studiendesigns gibt es?

*cross-over*

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.

*parallel*

der Patient erhält seine Therapie in einer Gruppe. Während eine Gruppe von Patienten die neue Therapie / Medikation erhält, erhält die andere Gruppe die bekannte Therapie / Medikation.

*sequentiell*

Bei sequentiellen Studien wird genau im Studienprotokoll festgelegt, bei welcher Zahl der Patienten und wann eine Auswertung stattfinden soll. Ist das Ziel frühzeitig erreicht, so wird die Studie abgebrochen.

**Wann** kann mit der klinischen Studie begonnen werden?

Mit der klinischen Studie kann begonnen werden, wenn

- ▶ positives Votum der zuständigen Ethikkommission vorliegt
- ▶ die Bestätigung des BfArM für den Erhalt der Unterlagen vorliegt (nur beim LKP)
- ▶ die Anzeige bei der zuständigen Landesüberwachungsbehörde erfolgt ist
- ▶ das Zentrum initiiert ist

**Wer** soll das Aufklärungsgespräch durchführen?

Das erste Aufklärungsgespräch muss immer durch den Prüfarzt durchgeführt werden.

**Was** bedeutet „Randomisierung“ und warum wird randomisiert?

Randomisierung dient zur gleichmäßigen Unterteilung der Probanden in verschiedenen Gruppen. Diese Gruppen werden zur Reduktion der Zufallsfehler gebildet. Erfolgt die Einteilung der Patienten für eine Therapieform nach Belieben vom behandelnden Arzt und/oder dem Probanden, ist mit einem systematischen Fehler

zu rechnen, z. B. in dem sich Schwerkranke eher für die neue Therapie entscheiden. Da es in den onkologischen Studien in der Regel um den Vergleich zwischen verschiedenen Therapieformen und nicht um Placeboeffekt 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.

**Wann** darf während einer klinischen Studie die Randomisierungscode geöffnet werden?

Treten schwerwiegende Nebenwirkungen im Rahmen einer doppelt blinden klinischen Studie auf, so muss der Prüfarzt genaue Kenntnisse über die von Patienten eingenommenen Medikamente haben. Zu diesem Zweck darf der Prüfarzt die Verblindung aufheben.

**Was** ist ein Waiver?

Genehmigung durch den Sponsor einen Patienten in die Studie einzuschließen mit Protokollabweichungen.

**Was** bedeutet Studiengruppen?

In Deutschland sind einige Studiengruppen aktiv. Viele Studiengruppen verhalten sich im Sinne eines Auftragsforschungsinstitutes und übernehmen Teilaufgaben des Sponsors. Deswegen sind sie verpflichtet zur Etablierung von SOPs (Standard Operating Procedures) und zur Qualitätssicherung.

**Was** bedeutet Audit?

Audit entstammt der klassischen Betriebsprüfung. Audits werden durch Qualitätssicherungsabteilungen der Pharmaindustrie oder durch Behörden durchgeführt. Sie werden stichprobenartig durchgeführt. Audits sind in 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 ehe nach einer Bestätigung, dass die Qualitätssicherungsmaßnahmen gut funktionieren.

**Wer** führt während der klinischen Prüfung Audits durch?

Audits können im Rahmen der klinischen Studie durch Überwachungsbehörden, Qualitätssicherungsabteilungen der Pharmaindustrie und Zulassungsbehörden durchgeführt werden.

**Warum** und wann kommt die FDA zur Inspektion?

Aus drei Gründen kommt eine FDA-Inspektion zustande.

- ▶ nach der Einreichung eines Zulassungsgesuchs für die Einführung eines neuen Medikamentes
- ▶ Zur Überprüfung der Einhaltung von GCP zum Zweck des Schutzes von Studienteilnehmern
- ▶ Zur Überprüfung der Glaubwürdigkeit der erhobenen Daten

**Was** braucht ein Auditor während seines Besuches?

- ▶ Räumlichkeit zum Arbeiten
- ▶ Direkter Zugriff zu Patientendaten
- ▶ Photokopiemöglichkeit
- ▶ Anwesenheit, die an der Studie beteiligten Personen

**Welche** Unterlagen sollen Auditoren zur Verfügung gestellt werden?

- ▶ Prüfarztordner und CRF
- ▶ Vollständige Patientenakten
- ▶ Bei Nachfrage Röntgen-, CT-Bilder, ...

**Welche** Vorbereitungen sollen für ein Audit getroffen werden?

Liegt die Durchführung der Studie lange Zeit zurück, so müssen sich die an der Studie beteiligten Personen über Einzelheiten erinnern können, u. a. über die Eckdaten der Studie, Anzahl der Patienten, Screeningsprozess, Anzahl und Verlauf der SAE's.

**Wie** kann der Auditbericht ausfallen?

Die Resultate aus dem Auditprozess können sein:

- ▶ Vollkommene Zufriedenheit des Auditors mit dem Zentrum

- ▶ Geringfügige Mängel, die durch freiwillige Maßnahmen verbessert werden sollen. Zu diesem Zweck wird der Prüfarzt zu einer Stellungnahme gebeten, wie er zu den Mängeln steht und welche Konsequenzen er für sich und das Zentrum zieht.
- ▶ Schwerwiegende Mängel, die eine offizielle Reaktion hervorrufen
  - Warnbrief
  - Informierung des Sponsors, dass die erhobenen Daten nicht akzeptabel sind.
  - Einleitung einer Inspektion beim Sponsor
  - Einleitung des Disqualifikationsprozesses vom Prüfarzt
  - Einleitung der Medikamentenbeschlagnahme
  - Einleitung einer Strafverfolgung

**Kann** der Leiter der klinischen Prüfung ohne Votum der Ethikkommission eine klinische Studie beginnen?

Der LKP soll nach Arzneimittelrecht ein Ethikvotum beantragen. Fällt das Votum negativ aus, so kann die Bundesoberbehörde eingeschaltet werden. Die Bundesoberbehörde hat in diesem Fall „Clearing Funktion“. Widerspricht diese den Antrag nicht innerhalb 60 Tagen nach Eingang der Unterlagen<sup>32</sup>, so kann mit der klinischen Prüfung begonnen werden.

**Kann** der Prüfarzt ohne Votum der Ethikkommission eine klinische Studie beginnen?

Der Prüfarzt soll nach Berufsrecht seine zuständige Ethikkommission zu Rat ziehen. Nach dem AMG kann er sich jedoch an das Votum vom LKP anschließen.

**Wer** stellt den Antrag für das Erstvotum bei der Ethikkommission?

Das Erstvotum kann entweder durch den Prüfarzt oder in seinem Auftrag durch das pharmazeutische Unternehmen (CRO) gestellt werden. Ist der Antrag durch Pharmaunternehmen gestellt, so wird seine schriftliche Einwilligung von der Ethikkommission verlangt.

---

32 Nach § 40 Satz 1 Nr. 6 sind die benötigten Unterlagen: Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologische Prüfung, Prüfplan mit Angabe von Prüfern und Prüforten und die Voten der Ethikkommissionen.

**Kann** der Antrag an die Ethikkommission durch einen nicht Mediziner erfolgen?

Der Erstantrag muss immer durch einen Mediziner gestellt werden.

**Was** ist ein SAE?

Ein SAE ist ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event), das im Rahmen der klinischen Prüfung bei den zuständigen Behörden gemeldet werden muss. Alle Ereignisse, die zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts oder zu einer Krankenhausaufnahme führen, werden als SAE bezeichnet.

**Welche** Frist besteht für die Meldung eines SAE?

Nach Kenntnisnahme durch das klinische Zentrum muss ein SAE innerhalb von 24 Stunden beim Sponsor gemeldet werden. Besteht ein Zusammenhang mit der Prüfmedikation, soll die Meldung bei der zuständigen Ethikkommission innerhalb einer Frist von 14 Tagen geschehen.

**Wer** ist ein Monitor?

Monitore sind direkte Mitarbeiter des Sponsors oder sie sind Mitarbeiter der CRO, die im Auftrag des Sponsors zum klinischen Zentrum kommen. Die Arbeit der Monitore steht für die richtige Durchführung der klinischen Studie. Sie arbeiten nach den firmenspezifischen Standard-Arbeitsanweisungen (SOP). Der Aufgabenumfang eines Monitors ist je nach Sponsor/CRO unterschiedlich breit angelegt. Er reicht vom reinen Monitoring nach vorgegebenem Prüfplan/CRF bis hin zum Mitwirken am Prüfplan/CRF, dem Projektmanagement einer klinischer Studie sowie der Erstellung des Abschlußberichts.

**Welche** Aufgaben hat ein Monitor?

Die Verantwortlichkeiten des Monitors können u. a. sein:

- ▶ Sicherstellung der Einhaltung des Prüfplans durch Prüfarzt.
- ▶ Sicherstellung der Möglichkeiten des Prüfzentrums
- ▶ Sicherstellung der Personalkenntnisse im Prüfzentrum
- ▶ Sicherstellung des Informationsflusses zwischen Prüfarzt und Sponsor
- ▶ Vergleich der Eintragungen in den Prüfbogen mit den Originalbefunden
- ▶ Überprüfung der angemessenen Aufbewahrung, Aus- und Rückgabe sowie Dokumentation über die Versorgung mit dem Prüfpräparat
- ▶ Unterstützung des Prüfarztes bei jedem notwendigen Verfahren der Anmeldung / Antragstellung.

## Auszüge aus Arzneimittelgesetz

In diesem Abschnitt werden Auszüge aus dem Arzneimittelgesetz wiedergegeben.

### **§ 26 AMG (Arzneimittelprüfrichtlinien)**

(1) Das Bundesministerium erlässt 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 und macht diese als Arzneimittelprüfrichtlinien im Bundesanzeiger bekannt. Die Vorschriften müssen dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen und sind laufend an diese anzupassen, insbesondere sind Tierversuche durch andere Prüfverfahren zu ersetzen, wenn dies nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse im Hinblick auf den Prüfungszweck vertretbar ist. Sie sind, soweit es sich um radioaktive Arzneimittel und um Arzneimittel handelt, bei deren Herstellung ionisierende Strahlen verwendet werden, und soweit es sich um Prüfungen zur Ökotoxizität handelt im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit und, soweit es sich um Arzneimittel handelt, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind, im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten zu erlassen. Auf die Berufung der Sachverständigen findet §25 Absatz 6 Satz 4 und 5 entsprechende Anwendung.

(2) Die zuständige Bundesoberbehörde und die Kommissionen nach §25 Absatz 7 haben die Arzneimittelprüfrichtlinien sinngemäß auf das wissenschaftliche Erkenntnismaterial nach §22 Absatz 3 und §23 Absatz 3 Satz 2 anzuwenden, wobei die Besonderheiten der jeweiligen Arzneimittel zu berücksichtigen sind. Als wissenschaftliches Erkenntnismaterial gilt auch das nach wissenschaftlichen Methoden aufbereitete medizinische Erfahrungsmaterial.

(3) Die zuständige Bundesoberbehörde veröffentlicht im Bundesanzeiger eine Liste der Arzneimittel, für die Bioverfügbarkeitsuntersuchungen erforderlich sind. Sie aktualisiert die Liste nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse.

### **§ 40 AMG (Allgemeine Voraussetzungen)**

(1) Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange

1. die Risiken, die mit ihr für die Person verbunden sind, bei der sie durchgeführt werden soll, gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind,
2. die Person, bei der sie durchgeführt werden soll, ihre Einwilligung hierzu erteilt hat, nachdem sie durch einen Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden ist, und mit dieser Einwilligung zugleich erklärt, dass sie 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 Einsichtsnahme durch Beauftragte des Auftraggebers oder der Behörden einverstanden ist,
3. die Person, bei der sie durchgeführt werden soll, nicht auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in dieser Anstalt untergebracht ist,
4. sie von einem Arzt geleitet wird, der mindestens eine zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln nachweisen kann,
5. eine dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende pharmakologisch-toxikologische Prüfung durchgeführt worden ist,
6. die Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologische Prüfung, der dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende Prüfplan mit Angabe von Prüfern und Prüforten und das Votum der für den Leiter der klinischen Prüfung zuständigen Ethik-Kommission bei der zuständigen Bundesoberbehörde vorgelegt worden sind,
7. der Leiter der klinischen Prüfung durch einen für die pharmakologisch-toxikologische Prüfung verantwortlichen Wissenschaftler über die Ergebnisse der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung und die voraussichtlich mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken informiert worden ist und
8. für den Fall, dass bei der Durchführung der klinischen Prüfung ein Mensch getötet oder der Körper oder die Gesundheit eines Menschen verletzt wird, eine Versicherung nach Maßgabe des Absatzes besteht, die auch Leistungen gewährt, wenn kein anderer für den Schaden haftet.

(2) Eine Einwilligung nach Absatz 1 Nr. 2 ist nur wirksam, wenn die Person, die sie abgibt,

1. geschäftsfähig und in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und ihren Willen hiernach zu bestimmen und
2. die Einwilligung selbst und schriftlich erteilt hat.

Eine Einwilligung kann jederzeit widerrufen werden.

(3) Die Versicherung nach Absatz 1 Nr. 8 muss zugunsten der von der klinischen Prüfung betroffenen Person bei einem im Geltungsbereich dieses Gesetzes zum Geschäftsbetrieb zugelassenen Versicherer genommen werden. Ihr Umfang muss in einem angemessenen Verhältnis zu den mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken stehen und für den Fall des Todes oder der dauernden Erwerbsunfähigkeit mindestens eine Million Deutsche Mark betragen. Soweit aus der Versicherung geleistet wird, erlischt ein Anspruch auf Schadenersatz.

(4) Auf eine klinische Prüfung bei Minderjährigen finden die Absätze 1 bis 3 mit folgender Maßgabe Anwendung:

1. Das Arzneimittel muss zum Erkennen oder zum Verhüten von Krankheiten bei Minderjährigen bestimmt sein.
2. Die Anwendung des Arzneimittels muss nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um bei dem Minderjährigen Krankheiten zu erkennen oder ihn vor Krankheiten zu schützen.
3. Die klinische Prüfung an Erwachsenen darf nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft keine ausreichenden Prüfergebnisse erwarten lassen.
4. Die Einwilligung wird durch den gesetzlichen Vertreter abgegeben. Sie ist nur wirksam, wenn dieser durch einen Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden ist. Ist der Minderjährige in der Lage, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und seinen Willen hiernach zu bestimmen, so ist auch seine schriftliche Einwilligung erforderlich.

(5) Das Bundesministerium wird 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. In der Rechtsverordnung können insbesondere die Aufgaben und Verantwortungsbereiche der Personen, die die klinische Prüfung veranlassen, durchführen oder kontrollieren, näher bestimmt und Anforderungen an das Führen und Aufbewahren von Nachweisen gestellt werden. Ferner können in der Rechtsverordnung Befugnisse zur Erhebung, Verarbeitung und Nutzung personenbezogener Daten eingeräumt werden, soweit diese für die Durchführung und Überwachung der klinischen Prüfung erforderlich sind. Dies gilt auch für die Verarbeitung von Daten, die nicht in Dateien verarbeitet oder genutzt werden.

**§ 41 AMG (Besondere Voraussetzungen)**

Auf eine klinische Prüfung bei einer Person, die an einer Krankheit leidet, zu deren Behebung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll, findet §40 Absatz 1 bis 3 AMG mit folgender Maßgabe Anwendung:

1. Die klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt ist, um das Leben des Kranken zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern.
2. Die klinische Prüfung darf auch bei einer Person, die geschäftsunfähig oder in der Geschäftsfähigkeit beschränkt ist, durchgeführt werden.
3. Ist eine geschäftsunfähige oder in der Geschäftsfähigkeit beschränkte Person in der Lage, Wesen, Bedeutung und die Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und ihren Willen hiernach zu bestimmen, so bedarf die klinische Prüfung neben einer erforderlichen Einwilligung dieser Person die Einwilligung ihres gesetzlichen Vertreters.
4. Ist der Kranke nicht fähig, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und seinen Willen hiernach zu bestimmen, so genügt die Einwilligung seines gesetzlichen Vertreters.
5. Die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters ist nur wirksam, wenn dieser durch einen Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden ist. Auf den Widerruf findet § 40 Absatz 2 Satz 2 Anwendung. Der Einwilligung des gesetzlichen Vertreters bedarf es solange nicht, als eine Behandlung oder Aufschub erforderlich ist, um das Leben des Kranken zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern, und eine Erklärung über die Einwilligung nicht herbeigeführt werden kann.
6. Sofern der Kranke nicht in der Lage ist, die Einwilligung schriftlich zu erteilen, ist diese auch wirksam, wenn sie mündlich gegenüber dem behandelnden Arzt in Gegenwart eines Zeugen angegeben wird.
7. Die Aufklärung und Einwilligung des Kranken können in besonders schweren Fällen entfallen, wenn durch die Aufklärung der Behandlungserfolg nach der Nummer 1 gefährdet würde und ein entgegenstehender Wille des Kranken nicht erkennbar ist.

**§ 64 AMG (Durchführung der Überwachung)**

(1) Betriebe und Einrichtungen, in denen Arzneimittel hergestellt, geprüft, gelagert, verpackt oder in den Verkehr gebracht werden, oder in denen sonst mit ihnen Handel getrieben wird, unterliegen insoweit der Überwachung durch die zuständi-

ge Behörde; das gleiche gilt für die Betriebe und Einrichtungen, die Arzneimittel entwickeln, klinisch prüfen, einer Rückstandsprüfung unterziehen oder zur Anwendung bei Tieren bestimmte Arzneimittel erwerben oder anwenden. Die Entwicklung, Herstellung, Lagerung, Verpackung oder das Inverkehrbringen von Wirkstoffen unterliegen der Überwachung, soweit sie durch eine Rechtsverordnung nach § 54 AMG geregelt sind. Satz 1 gilt auch für Personen, die diese Tätigkeiten berufsmäßig ausführen sowie für Personen oder Personenvereinigungen, die Arzneimittel für andere sammeln.

(2) Die mit der Überwachung beauftragten Personen müssen diese Tätigkeit hauptberuflich ausüben. Die zuständige Behörde kann Sachverständige beziehen. Soweit es sich um Blutzubereitungen, radioaktive Arzneimittel, gentechnisch hergestellte Arzneimittel, Sera, Impfstoffe, Testallergene, Testsera und Testantigene handelt, soll die zuständige Behörde Angehörige der zuständigen Bundesoberbehörde als Sachverständige beteiligen. Bei Apotheken, die keine Krankenhausapotheken sind oder die einer Erlaubnis nach §13 AMG nicht bedürfen, kann die zuständige Behörde Sachverständige mit der Überwachung beauftragen.

(3) Die zuständige Behörde hat sich davon zu überzeugen, dass die Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln, über die Werbung auf dem Gebiet des Heilwesens und über das Apothekenwesen beachtet werden. Sie hat in der Regel alle zwei Jahre Besichtigungen vorzunehmen und Arzneimittelproben amtlich untersuchen zu lassen.

(4) Die mit der Überwachung beauftragten Personen sind befugt,

- 1- 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, in denen eine Tätigkeit nach Absatz 1 ausgeübt wird; das Grundrecht des Artikels 13 des Grundgesetzes auf Unverletzlichkeit der Wohnung wird insoweit eingeschränkt,
- 2- Unterlagen über Entwicklung, Herstellung, Prüfung, klinische Prüfung oder Rückstandsprüfung, Erwerb, Lagerung, Verpackung, Inverkehrbringen und sonstigen Verbleib der Arzneimittel sowie über das im Verkehr befindliche Werbematerial und über die nach §94 erforderliche Deckungsvorsorge einzusehen, und soweit es sich nicht um im Rahmen einer klinischen Prüfung erhobene personenbezogene Daten von Patienten handelt, hieraus Abschriften oder Ablichtungen anzufertigen,

- 3- von natürlichen und juristischen Personen und nicht rechtsfähigen Personenvereinigungen alle erforderliche Auskünfte, insbesondere über die in Nummer 2 genannten Betriebsvorgänge zu verlangen,
- 4- vorläufige Anordnungen, auch über die Schließung des Betriebs oder der Einrichtung zu treffen, soweit es zur Verhütung dringender Gefahren für die öffentliche Sicherheit und Ordnung geboten ist.

(4a) Soweit es zur Durchführung dieses Gesetzes oder der aufgrund dieses Gesetzes erlassenen Rechtsverordnungen oder der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 erforderlich ist, dürfen auch die Sachverständigen der Mitgliedstaaten der Europäischen Union, soweit sie die mit der Überwachung beauftragten Personen begleiten, Befugnisse nach Absatz 4 Nr. 1 wahrnehmen.

(5) Der zur Auskunft Verpflichtete kann die Auskunft auf solche Fragen verweigern, deren Beantwortung ihn selbst oder einen seiner in § 383 Absatz 1 Nr. 1 bis 3 der Zivilprozessordnung bezeichneten Angehörigen der Gefahr strafrechtlicher Verfolgung oder eines Verfahrens nach dem Gesetz über Ordnungswidrigkeiten aussetzen würde.

(6) Das Bundesministerium wird ermächtigt, durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates Regelungen über die Wahrnehmung von Überwachungsaufgaben in den Fällen festzulegen, in denen Arzneimittel von einem pharmazeutischen Unternehmer im Geltungsbereich des Gesetzes in Verkehr gebracht werden, der keinen Sitz im Geltungsbereich des Gesetzes hat, soweit es zur Durchführung der Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln sowie über die Werbung auf dem Gebiete des Heilwesens erforderlich ist. Dabei kann die federführende Zuständigkeit für Überwachungsaufgaben, die sich auf Grund des Verbringens eines Arzneimittels aus einem bestimmten Mitgliedstaat der Europäischen Union ergeben, jeweils einem bestimmten Land oder einer von den Ländern getragenen Einrichtung zugeordnet werden.

### **§ 66 AMG (Duldungs- und Mitwirkungspflicht)**

Wer der Überwachung nach §64 Absatz 1 AMG unterliegt, ist 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 und die Entnahme der Proben zu ermöglichen. Die gleiche Verpflichtung besteht für den Herstellungsleiter,

Kontrollleiter, Vertriebsleiter, Stufenplanbeauftragten, Informationsbeauftragten und Leiter der klinischen Prüfung sowie deren Vertreter.

### **§ 67 AMG (Allgemeine Anzeigepflicht)**

(1) Betriebe und Einrichtungen, die Arzneimittel entwickeln, herstellen, klinisch prüfen oder einer Rückstandsprüfung unterziehen, prüfen, lagern, verpacken, in den Verkehr bringen oder sonst mit ihnen Handel betreiben, haben dies vor der Aufnahme der Tätigkeiten der zuständigen Behörde anzuzeigen. Die Entwicklung von Arzneimitteln ist anzuzeigen, soweit sie durch eine Rechtsverordnung nach §54 AMG geregelt ist. Das gleiche gilt für Personen, die diese Tätigkeiten selbständig und berufsmäßig ausüben, sowie für Personen oder Personenvereinigungen, die Arzneimittel für andere sammeln. In der Anzeige sind Art der Tätigkeit und Betriebsstätte anzugeben; werden Arzneimittel gesammelt, so ist das Nähere über die Art der Sammlung und über die Lagerstätte anzugeben. Ist nach Satz 1 eine klinische Prüfung anzuzeigen, so ist auch deren Leiter namentlich zu benennen. Die Sätze 1 bis 4 gelten entsprechend für Betriebe und Einrichtungen, die Wirkstoffe herstellen, in den Verkehr bringen oder sonst mit ihnen Handel treiben, soweit diese Tätigkeiten durch eine Rechtsverordnung nach §54 AMG geregelt sind.

(2) Ist die Herstellung von Arzneimitteln beabsichtigt, für die es einer Erlaubnis nach §13 AMG nicht bedarf, so sind die Arzneimittel mit ihrer Bezeichnung und Zusammensetzung anzugeben.

(3) Nachträgliche Änderungen sind ebenfalls anzuzeigen.

(4) Die Absätze 1 bis 3 gelten mit der Ausnahme der Anzeigepflicht für die klinische Prüfung nicht für diejenigen, die eine Erlaubnis nach §13 oder §72 AMG haben, und für Apotheken nach dem Gesetz über das Apothekenwesen. Absatz 2 gilt nicht für tierärztliche Hausapotheken.

(5) Wer als pharmazeutischer Unternehmer ein Arzneimittel, das nach §36 Absatz 1 AMG von der Zulassung freigestellt und für den Verkehr außerhalb der Apotheken nicht freigegeben ist, in den Verkehr bringt, hat dies unverzüglich der zuständigen Bundesoberbehörde anzuzeigen. In der Anzeige sind die verwendete Bezeichnung und die verwendeten nicht wirksamen Bestandteile anzugeben, soweit sie nicht in der Verordnung nach §36 Absatz 1 AMG festgelegt sind.

(6) Der pharmazeutische Unternehmer hat Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, den kassenärztlichen Bundesvereinigungen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen.

### **§ 68 AMG (Mitteilungs- und Unterrichtspflichten)**

(1) Die für die Durchführung dieses Gesetzes zuständigen Behörden und Stellen des Bundes und Länder haben sich

1. die für den Vollzug des Gesetzes zuständigen Behörden, Stellen und Sachverständigen mitzuteilen und
2. 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.

(2) Die Behörden nach Absatz 1

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

(3) Die Behörden nach Absatz 1 teilen den zuständigen Behörden eines anderen Mitgliedstaates alle Informationen mit, die für die Überwachung der Einhaltung der arzneimittelrechtlichen Vorschriften in diesem Mitgliedstaat erforderlich sind.

(4) Die Behörden nach Absatz 1 können, soweit dies zur Einhaltung der arzneimittelrechtlichen Anforderungen erforderlich ist, auch die zuständigen Behörden anderer Staaten unterrichten.

(5) Der Verkehr mit den zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten und der Kommission der Europäischen Gemeinschaft obliegt dem Bundesministerium.

(6) In den Fällen des Absatzes 3 Satz 2 und des Absatzes 4 unterbleibt die Übermittlung personenbezogener Daten, soweit durch sie schutzwürdige Interessen der Betroffenen beeinträchtigt würden, insbesondere wenn beim Empfänger kein angemessener Datenschutzstandard gewährleistet ist.

### **GEPLANTE EU-WEITE NEUREGELUNGEN ZUR DURCHFÜHRUNG KLINISCHER STUDIEN**

Zur Vereinfachung und Reduzierung der administrativen und bürokratischen Anforderungen zur Durchführung klinischer Studien sind Neuregelungen auf der EU-Ebene in Vorbereitung. Folgende Veränderungen bzw. Ergänzungen werden vorgenommen:

**Art. 2**

gesetzliche Definition der Begriffe: Klinische Prüfung, multizentrische Prüfung, nicht interventionelle Prüfung (Anwendungsbeobachtung) letzteres wird EU rechtliche anerkannt und eindeutig nicht als klinische Prüfung eingestuft.

**Art. 3**

Schutz der Versuchspersonen haben in Anlehnung an § 40 Abs. 1 AMG weiter Bestand.

**Art. 7 Absatz 1**

mit der Durchführung einer klinische Prüfung darf begonnen werden, wenn anhand eines Formulars die Ethik Kommission und die zuständige nationale Behörde des Mitgliedstaates informiert wurde und eine befürwortete Stellungnahme der Ethik Kommission vorliegt. Die Stellungnahme muss binnen 30 Tagen erfolgen. Falls Bedenken bestehen hat der Sponsor die Möglichkeit der Mängelbeseitigung. Die Frist verlängert sich dann um 30 Tage. Parallel zum verfahren der Ethik Kommission läuft die Prüfung durch die zust. Behörde. Liegen Bedenken vor besteht für den Sponsor die einmalige Möglichkeit zur Mängelbeseitigung innerhalb 30 Tagen. Erfolgt dies nicht gilt die Studie als abgelehnt.

**Art. 7 Absatz 3 u. 4**

Für die Erforschung neuer gentechnisch hergestellter Arzneimittel und Produkte für die Zell- und Gentherapie ist neben der befürwortenden Stellungnahme durch die Ethik Kommission ein Genehmigungsvorbehalt durch die zust. Behörden als Voraussetzung für den Beginn der Studie verlangt. Außerdem muss die Europäische Zulassungsagentur EMEA informiert werden. Diese Medikamente sollen nach der Vorstellung der Kommission bereits vor Erteilung einer Zulassung wissenschaftliche geprüft werden. Der Sponsor muss vor Beginn der klinischen Prüfung eine Kopie der Mitteilungsunterlagen der EMEA übermitteln. Die Genehmigung selbst wird von der zust. Behörde des Mitgliedstaates binnen 60 Tagen erlassen.

Der dt. Gesetzgeber wird wahrscheinlich die Bundesoberbehörde wegen ihrer Sachkompetenz für zust. erklären.

**Art 14**

regelt die Meldepflicht des Prüfartztes gegenüber dem Sponsor und der Ethik Kommission. Der Sponsor muss über alle unerwünschten Ereignisse Buch führen und den zust. Behörden vorlegen. Hiervon sind die Nebenwirkungen des Prüfartzneimittels zu unterscheiden. Dafür gibt es besondere Meldepflichten.

**Art. 15 Absatz 2**

während des Verlaufs der Studie ist jährlich eine Liste zu erstellen über alle schwer-

wiegenden und unerwünschten Nebenwirkungen. Diese ist der zust. Behörde des Mitgliedstaates vorzulegen in dem die klinische Prüfung durchgeführt wird. Zugefügt wird ein Kurzbericht über Sicherheit der beteil. Patienten oder Probanden. Die Behörden leiten die Meldungen an die EMEA weiter, die wiederum die anderen Mitgliedstaaten informiert.

## Anhang

Formular zur Anzeige einer klinischen Prüfung von Arzneimitteln

CRF Muster

Formblatt zur Erhebung von Nebenwirkungen

SAE Formblatt

Checkliste beim Monitoring

Checkliste zur Feststellung von Möglichkeiten eines klinischen Zentrums

Behandlungspass

Erklärung zu Heilversuch

Drug Disensing Log

Patienten-Screening-Log

Verantwortlichkeitsliste

Patientenidentifikationsliste

SOP

**Klinische Prüfung von Arzneimitteln**

Erstvorlage der Unterlagen gemäß § 40 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6 AMG bei der zuständigen BOB  
(Die Angaben bitte mit Schreibmaschine oder im Textverarbeitungsprogramm)

**1. Zuständige Bundesoberbehörde:**

- 1.1  Vorlage des Prüfpplans beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
 1.2  Vorlage des Prüfpplans beim Paul-Ehrlich-Institut

**Benennungsvorname der zuständigen Bundesoberbehörde**  
 BfArM/PEI  
 (fd. Nr.: \_\_\_\_\_)  
 (Bf. Nr.: \_\_\_\_\_)  
 (Bf. Nr.: \_\_\_\_\_)  
 (Bf. Nr.: \_\_\_\_\_)

Für das Prüflingerteil (gemäß § 70 Abs. 2 AMG) des Prüfprotokolls sind die Namen der zuständigen Bundesoberbehörde, die in diesem Fall zusätzlich erforderlichen Angaben sind in der < Anlage zu Ziffer 1.2 > anzugeben.

**1.3 Vorlagenummer** (wird vom BfArM/PEI vergeben):

\_\_\_\_\_

**1.4 Vorlegende gemäß § 40 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6 AMG**

Externer Bevollmächtigter

Name: \_\_\_\_\_  
 Einrichtung: \_\_\_\_\_  
 Straße: \_\_\_\_\_  
 PLZ: \_\_\_\_\_ Ort: \_\_\_\_\_  
 Bundesland/Staat: \_\_\_\_\_  
 Bundesland/Staat: \_\_\_\_\_  
 Telefon: \_\_\_\_\_ Telefax: \_\_\_\_\_  
 Postfach: \_\_\_\_\_  
 PLZ: \_\_\_\_\_

(Bei Vorlage durch einen externen Bevollmächtigten ist eine schriftliche Vollmacht des Vorlegenden als < Anlage zu Ziffer 1.4 > beizulegen.)

**2. Auftragneher / Pharmazeutischer Unternehmer** (falls nicht mit Vorlegendem identisch)

Name: \_\_\_\_\_  
 Einrichtung: \_\_\_\_\_  
 Straße: \_\_\_\_\_  
 PLZ: \_\_\_\_\_ Ort: \_\_\_\_\_  
 Bundesland/Staat: \_\_\_\_\_  
 Bundesland/Staat: \_\_\_\_\_  
 Telefon: \_\_\_\_\_ Telefax: \_\_\_\_\_  
 Postfach: \_\_\_\_\_  
 PLZ: \_\_\_\_\_

**3. Prüflinger**

Name: \_\_\_\_\_  
 Einrichtung: \_\_\_\_\_  
 Straße: \_\_\_\_\_  
 PLZ: \_\_\_\_\_ Ort: \_\_\_\_\_  
 Bundesland/Staat: \_\_\_\_\_  
 Bundesland/Staat: \_\_\_\_\_  
 Telefon: \_\_\_\_\_ Telefax: \_\_\_\_\_

**4. Ethik-Kommission, die für den Prüflinger zuständig ist**

Name: \_\_\_\_\_  
 Einrichtung: \_\_\_\_\_  
 Straße: \_\_\_\_\_  
 PLZ: \_\_\_\_\_ Ort: \_\_\_\_\_  
 Bundesland/Staat: \_\_\_\_\_  
 Telefon: \_\_\_\_\_ Telefax: \_\_\_\_\_

**5. Votum der für den Prüflinger zuständigen Ethik-Kommission**

- 5.1  Zustimmung ohne Auflagen  
 5.2  Zustimmung mit Auflagen, die Auflagen wurden erfüllt, <sup>1</sup>  
 5.3  Nicht zustimmend

Die Durchführung der klinischen Prüfung ist gemäß § 40 Abs.1 Satz 3 AMG vorgesehen. Eine Stellungnahme des Prüflingerteils als < Anlage zum Votum > beifügen!

**6. Kandidat zur klinischen Prüfung**

6.1 Titel des Prüflings (in deutscher oder englischer Sprache)

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

6.2 Code des Prüfpplans (entspricht 20 Ziffern)

\_\_\_\_\_

6.3 Zu prüfendes Anwendungsgebiet:

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**6.4 Art der klinischen Prüfung**

- Phase I  Phase II  Phase III  Bioäquivalenz  
 Phase IV (Vorlage gemäß § 40 Abs.1 Satz 1 Nr. 6 nur bei nicht zusammenstimmendem Votum<sup>2</sup>)

**6.5 Art der Durchführung**

- 6.5.1  monozentrisch  national  transnational (begrenzt auf EU)  international  
 6.5.2  multizentrisch

**6.6 Zeitplan**

6.6.1 Geplanter Beginn: \_\_\_\_\_ 6.6.2 voraussichtliche Dauer: \_\_\_\_\_

<sup>1</sup> s. Bekanntmachung unter 1. Ziffer 1.3  
<sup>2</sup> s. Anlage zu Ziffer 1.4 > beizulegen  
<sup>3</sup> Vorlage nur zur Einleitung eines Widerspruchsverfahrens bei nicht zustimmendem Votum der für den Prüflinger zuständigen Ethik-Kommission nach § 40 Abs. 1 Satz 3 AMG.

**7. Angaben zu den Arzneimitteln, die in der vorgelegten klinischen Prüfung eingesetzt werden sollen**

**7.1 Angaben zum Prüfpräparat**  
 (Bezeichnung des Prüfpräparates in der vorgelegten klinischen Prüfung gemäß § 10 Abs.10 AMG)

**7.1.1 Bezeichnung :** \_\_\_\_\_  
 (Bezeichnung, unter der das Prüfpräparat auf dem Markt vertrieben wird)

**7.1.2 Darreichungsform:** \_\_\_\_\_ / **7.1.3 Art der Anwendung:** \_\_\_\_\_

**7.1.4 Identifikationsnummer<sup>a,b</sup>** \_\_\_\_\_  
Sowohl von der zuständigen Bundesoberbehörde für das Prüfpräparat bereits vergeben. Bei Angabe der Identifikations-Nummer können die Angaben zu den Prüfpräparaten vereinfacht werden.  
<sup>a</sup> Ergänzungs-Nr.; <sup>b</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>c</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>d</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>e</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>f</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>g</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>h</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>i</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>j</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>k</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>l</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>m</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>n</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>o</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>p</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>q</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>r</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>s</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>t</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>u</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>v</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>w</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>x</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>y</sup> Zulassungs-Nr.; <sup>z</sup> Zulassungs-Nr.

**7.1.5 Arzneimittel wirksame Bestandteile**

Nr.	Bestandteil <sup>a</sup>	Menge <sup>b</sup>	Einheit <sup>c</sup>
1			
2			
3			

Bei weiteren arzneitlich wirksamen Bestandteilen bitte weitere Zeilen hinzufügen.  
<sup>a</sup> Angabe der ASK-Nr. oder der INN-Bezeichnung ausreichend. Falls noch keine ASK-Nr. und noch keine INN-Bezeichnung zur Verfügung steht, bitte Angabe der im Prüfpräparat für den Wirkstoff benutzten Code-Bezeichnung; im Fall von chemisch definierten Stoffen ergänze durch die Angabe der chemischen Bezeichnung nach IUPAC/Chengangangabe. Bei Mangel Darreichungsform; <sup>b</sup> Maßwert; <sup>c</sup> Masse- oder Volumeneinheiten.

**7.1.6 Das Prüfpräparat unterliegt**  dem BfMG,  der StrStVO,  dem BfArzG,  dem BfArzG und dem BfArzG

**7.1.7**  Das Prüfpräparat ist ein somatisches Genetherapeutikum-Diagnostikum.  
Die in diesem Fall zusätzlich erforderlichen Angaben zum Prüfpräparat sind in der < Anlage zu Ziffer 7.1.6 > angegeben.

**7.2 Angaben zu Vergleichspräparaten**

**7.2.1**  Anzahl der in dieser klinischen Prüfung mitgeführten Vergleichspräparate: \_\_\_\_\_  
**7.2.2**  In der klinischen Prüfung wird kein Vergleichspräparat mitgeführt.

<sup>a</sup> siehe Verordnung über die Bezeichnung der Art der Bestandteile von Fertigarzneimitteln (Bezeichnungsverordnung), BfArz, 1997 (Veröffentlichung in VEBestBlatt)

**8. Vorgelegte Unterlagen**

**8.1 Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologische Prüfung<sup>5</sup>**  
**8.1.1**  Eine erneute Vorlage von Unterlagen zur pharmakologisch-toxikologischen Prüfung ist nicht erforderlich, da diese der unter Ziffer 1 gekennzeichneten zuständigen Bundesoberbehörde bereits vorgelegt wurden. Ein Nachweis über die bereits vorgelegten Unterlagen wurde diesem Vorlageblatt als < Anlage zu Ziffer 8.1.1 > beigelegt.

**8.1.2**  Als Anlage zu diesem Vorlageblatt erfolgt die Vorlage von Unterlagen zur pharmakologisch-toxikologischen Prüfung. Ein Verzeichnis der vorgelegten Unterlagen wurde diesem Vorlageblatt als < Anlage zu Ziffer 8.1 > beigelegt.  
 Bei den Unterlagen handelt es sich um:  
 Die erstmalige Vorlage von Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologischen Untersuchungen zum Prüfpräparat.  
 Um eine Ergänzung der Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologischen Untersuchungen zum Prüfpräparat, die der unter Ziffer 1 gekennzeichneten Bundesoberbehörde bereits zu einem früheren Zeitpunkt vorgelegt wurden.

**8.2**  Prüflinien zuzüglich:  (Prüflinien)<sup>6</sup>  
 (Muster der Probanden- / Patienteneintragung in deutscher Sprache)  
 (Muster der Einwilligungserklärung für die Probanden/Patienten in deutscher Sprache)<sup>6</sup>  
 (Broschüre zur Patienteneintragung)<sup>6</sup>

**8.3 Präferenz, Präfore, Voten der Ethik-Kommissionen**  
**8.3.1**  Votum der für den Prüflinien zuständigen Ethik-Kommission (Kopie des Votums bitte als < Anlage zu Ziffer 8.3.1 > beifügen.)  
**8.3.2**  Präferenz, Präfore sowie zum Zeitpunkt der Vorlage vorhandene Voten der für die beteiligten Ärzte zuständigen Ethik-Kommissionen.  
(Diese Angaben bitte als < Anlage zu Ziffer 8.3.2 > in der dort vorgegebenen Form mit einer Kopie von jedem Votum beifügen.)

(Ort) \_\_\_\_\_ (Datum) \_\_\_\_\_ (Unterschrift des Vorlegenden)

<sup>5</sup> Erläuterung s. Bekanntmachung unter 1. Ziffer 3.1.  
<sup>6</sup> Die Vorlesungsinhalte sind nur unter besonderen Bedingungen erforderlich, s. Bekanntmachung unter 1. Ziffer 1.2 sowie Tabelle unter 1. Ziffer 4.

Anlagen

< Anlage zu Ziffer 1.2 >  
**Vorlage bei der zuständigen Bundesoberbehörde gemäß § 40 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6 AMG**  
**Zusätzlich erforderliche Angaben zu Arzneimitteln, für die nach § 77 Abs. 2 AMG das Paul-Ehrlich-Institut - Bundesamt für Sera und Impfstoffe - die zuständige Bundesoberbehörde im Sinne von § 40 Abs.1 AMG ist:**

**1.2.1**  **Impfstoff:**  viral  parasitär  
 bakteriell  
 **sonstige Antigene:**  
 lebend  inaktiviert  
 Subunit  konventionell  rekombinant  
 Peptid  Nukleinsäure  
 Carrier  Adjuvans

**1.2.2** **Serum:**  monoklonale Antikörper  
 polyklonal  
 rekombinante Antikörper

**1.2.3** **Allergen:**  Therape-Allergen  
 Testallergen  rekombinant  Peptid  
 konventionell

**1.2.4** **Blutzubereitung**  
 Gerinnungsfaktoren  Plasmaproteinasinhibitor  
 Albumin  Fibrinolyser  andere Plasmaproteine  
 konventionell  rekombinant  
 Plasma  zelluläre Blutbestandteile

< Anlage zu Ziffer 6.1 >  
**Vorlage bei der zuständigen Bundesoberbehörde gemäß § 40 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6 AMG**  
**Liste der zum Prüfpräparat vorgelegten pharmakologisch-toxikologischen Unterlagen**  
 (Mit diesem Vorlageblatt erstmalig vorgelegte Unterlagen zur pharmakologisch-toxikologischen Prüfung bitte durch Fehldruck der Datensangabe kennzeichnen.)

Dokumentation	Datum	auf CD, Ausgabe-Nr.	Vorlage in Schriftform	Identifikator
<b>A. Toxizität</b>				
1. bei einmaliger Verabreichung				
2. bei wiederholter Verabreichung				
<b>B. Reproduktionstoxizität (fertilität und Fortpflanzungsverhalten - Generativtoxizität)</b>				
<b>C. Embryofetale und perinatale Toxizität</b>				
1. Embryofetale fetale Toxizität (Segment-1-Studie)				
2. Perinatale, postnatale Studien (Segment-III-Studie)				
<b>D. Mutagenes Potential</b>				
1. in vitro				
2. in vivo				
<b>E. Kanzerogenes Potential</b>				
<b>F. Pharmakodynamik</b>				
1. Pharmakodynamische Wirkungen (in Bezug auf die angestrebten Indikationen)				
2. Allgemeine Pharmakodynamik (Stoffwechselpharmakologie)				
3. Arzneimittelwechselwirkungen				
<b>G. Pharmakokinetik</b>				
1. Pharmakokinetik nach einmaliger Anwendung				
2. Pharmakokinetik nach wiederholter Anwendung				
3. Verteilung in normalen und intakten Tieren				
4. Biotransformation				
<b>H. Lokale Verträglichkeit</b>				
<b>I. Sonstige Angaben (weiterer Studien)</b>				

Die beigefugte CD entspricht der gültigen DAMOS-Strukturspezifikation ("Indexing Requirements of the BfArM for electronic submissions" 2nd Version, BfArM Berlin 09.08.1996.)

< Anlage zu Ziffer 7.1.6 >  
**Vorlage bei der zuständigen Bundesoberbehörde gemäß § 40 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6 AMG**  
**Zusätzlich erforderliche Angaben zu somatischen Gentherapeutika-diagnostika**

<input type="checkbox"/> Therapeutikum	<input type="checkbox"/> Diagnostikum	<input type="checkbox"/> Propyl-laktikum
<input type="checkbox"/> ex vivo	<input type="checkbox"/> in vivo	
<input type="checkbox"/> Zelle	<input type="checkbox"/> Vektor:	
	<input type="checkbox"/> viral	<input type="checkbox"/> nicht viral

**Anlage zum Formblatt/Erstvorlage**  
**Anzeige einer ethischen Prüfung bei der zuständigen Behörde gemäß § 67 Abs.1 AMG, Untersuchungen, die beim Anzeigenden vorliegen.**

Nr. Art der Unterlage

1.  Prüfling einschließlich:  
 1.1  Master der Probanden-/Patienten-Information  
 1.2  Master der Einverständniserklärung der Probanden/Patienten

2.  **Votum der für den Prüfliter zuständigen Ethik-Kommission**

3.  **Votum der für den Anzeigenden zuständigen Ethik-Kommission**

4.  Nachweis der 2-jährigen Erfahrung des Prüfliters (z.B. wissenschaftliche Curricula)

5.  Erklärung des Prüfliters/der Prüfliterin, daß bei Einwilligung und Aufklärung der Probanden/Patienten nach dem AMG-Verfahren wird

6.  Probandenversicherungspolice

< Anlage zu Ziffer 8.3.2 >  
**Anzeige bei der zuständigen Bundesoberbehörde gemäß § 40 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6 AMG:**  
**Multizentrische Prüfungen - Liste der Prüfer, Voten der für diese zuständigen Ethik-Kommissionen**

Nr.	Bundesland	Prüfärzte:	Vorname	Einrichtung	PLZ	Ort
1						
2						
3						

**Gesamtzahl beteiligter Prüfliter:** \_\_\_\_\_  
 (Liste bitte alphabetisch ordnen nach Bundesländern und Namen der Prüfliter. Bei notwendiger Ergänzung der Liste neu hinzugekommene Prüfliter bitte dazufügen)

\* vorgelegtes **Votum: z** = Zustimmung; **nz** = nicht zustimmend; **0** = kein **Votum** vorgelegt



Studiennummer Screening

Patientennummer Initial

Hat oder hatte die Patienten unter anderen Begleiterkrankungen oder andere medizinische Maßnahmen (z.B. chirurgische Eingriffe) außer Brustkrebs?

Nein Ja, wenn Ja, beschreiben Sie bitte!

Table with 2 columns: Diagnose oder Maßnahme, Status (aktiv/inaktiv)

Studiennummer Screening

Patientennummer Initial

Chirurgischer Eingriff für Brustkrebs

- Form fields for surgical interventions: Lumpectomy, Segmentresektion, Mastektomie, Axilläre Lymphnoten, Anzahl der entfernten Lymphknoten, Biopsie, Sonstige

Anzahl der verbleibenden Lymphknoten

Histologischer Typ des Tumors

- Form fields for histological tumor types: Invasiv duktales Karzinom, Invasiv lobuläres Karzinom, andere

Tumorstadium bei Erstdiagnose

Form fields for tumor stage: p, T, N, M, Grade, G1, G2, G3, G4, GX

Table for Hormonrezeptorstatus: Progesteronrezeptor, Östrogenrezeptor, Positiv/Negativ/Nichtbestimmt



Studiennummer

Patientennummer

Initial

Beginn des Zyklus

Tag  Monat  Jahr

Zyklus Nummer

Karno/sky-Index  %

Gewicht  kg

Chemotherapie	Dosis mg/m <sup>2</sup>	Absolutlosis in mg	Startzeit	Dosisreduktion
Doxorubicin				Ja Nein Na
Docetaxel				Ja Nein Na

Wurde der Therapiezeitplan ± 2 Tage eingehalten?  Ja  Nein

Wenn es eine Dosisreduktion gab, nennen Sie bitte den Grund!  Nebenwirkung\*  Administrativ  Andere Gründe

Wurde im Therapiezeitraum irgendwelche Medikamente eingenommen?  Ja\*  Nein

Traten im Therapiezeitraum irgendwelche Nebenwirkungen auf?  Ja\*  Nein

Hatte die Patientin im Therapiezeitraum einen Krankenhausaufenthalt?  Ja\*  Nein

Wurden im Therapiezeitraum irgendwelche Untersuchungen durchgeführt?  Ja\*  Nein

\* Bitte benutzen Sie zur Dokumentation die entsprechenden Dokumentationsbeleg

Studiennummer

Patientennummer

Initial

Datum der Untersuchung

Tag  Monat  Jahr

**EKG**

Normal

Abnormal, klinisch nicht signifikant

Abnormal, klinisch signifikant

Bitte beschreiben Sie .....

.....

.....

**Echokardiographie**

LVEF  %

Normal

Abnormal, klinisch nicht signifikant

Abnormal, klinisch signifikant

Bitte beschreiben Sie .....

.....

.....

Datum der Untersuchung

Tag  Monat  Jahr

**Hämstologie**

Hämoglobin  Wert  Einheit

Leukozyten  Wert  Einheit

Neutrophile  Wert  Einheit

Thrombozyten  Wert  Einheit

**Klinische Chemie**

Na  Wert  Einheit

Ca  Wert  Einheit

AP  Wert  Einheit

GOT  Wert  Einheit

GPT  Wert  Einheit

Kreatinin  Wert  Einheit

ges. Bilirubin  Wert  Einheit

Harnstoff  Wert  Einheit

Studiennummer   
**EKG**

Patientennummer   
 Initial

Datum der Untersuchung   
 Tag   
 Monat   
 Jahr

Zyklus  Follow-up

Normal  
 Abnormal, klinisch nicht signifikant  
 Abnormal, klinisch signifikant

Bitte beschreiben Sie .....

.....

.....

Datum der Untersuchung   
 Tag   
 Monat   
 Jahr

Zyklus  Follow-up

Normal  
 Abnormal, klinisch nicht signifikant  
 Abnormal, klinisch signifikant

Bitte beschreiben Sie .....

.....

.....

Datum der Untersuchung   
 Tag   
 Monat   
 Jahr

Zyklus  Follow-up

Normal  
 Abnormal, klinisch nicht signifikant  
 Abnormal, klinisch signifikant

Bitte beschreiben Sie .....

.....

.....

Studiennummer   
**Echokardiographie**

Patientennummer   
 Initial

Datum der Untersuchung   
 Tag   
 Monat   
 Jahr

Zyklus  Follow-up

LVEF \_\_\_\_\_ %  
 Normal  
 Abnormal, klinisch nicht signifikant  
 Abnormal, klinisch signifikant

Bitte beschreiben Sie .....

.....

.....

Datum der Untersuchung   
 Tag   
 Monat   
 Jahr

Zyklus  Follow-up

LVEF \_\_\_\_\_ %  
 Normal  
 Abnormal, klinisch nicht signifikant  
 Abnormal, klinisch signifikant

Bitte beschreiben Sie .....

.....

.....

Datum der Untersuchung   
 Tag   
 Monat   
 Jahr

Zyklus  Follow-up

LVEF \_\_\_\_\_ %  
 Normal  
 Abnormal, klinisch nicht signifikant  
 Abnormal, klinisch signifikant

Bitte beschreiben Sie .....

.....

.....

Studiennummer  
Blutbild

Studiennummer  
Laborchemie

Patientennummer  
Initial

Patientennummer  
Initial

Wert

Einheit

g/l, g/dl  
10<sup>9</sup>/l, %  
10<sup>9</sup>/l

g/l, g/dl  
10<sup>9</sup>/l, %  
10<sup>9</sup>/l

g/l, g/dl  
10<sup>9</sup>/l, %  
10<sup>9</sup>/l

Zyklus

Na  
Ca  
AP  
GOT  
GPT  
Kreatinin  
ges. Bilirubin  
Harnstoff

Na  
Ca  
AP  
GOT  
GPT  
Kreatinin  
ges. Bilirubin  
Harnstoff

Na  
Ca  
AP  
GOT  
GPT  
Kreatinin  
ges. Bilirubin  
Harnstoff

Na  
Ca  
AP  
GOT  
GPT  
Kreatinin  
ges. Bilirubin  
Harnstoff

Einheit

mmol/l  
mmol/l  
UL  
UL  
UL  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l

mmol/l  
mmol/l  
UL  
UL  
UL  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l

mmol/l  
mmol/l  
UL  
UL  
UL  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l

mmol/l  
mmol/l  
UL  
UL  
UL  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l

Datum

Datum

Datum

Datum

Datum

Wert

Einheit

g/l, g/dl  
10<sup>9</sup>/l, %  
10<sup>9</sup>/l

g/l, g/dl  
10<sup>9</sup>/l, %  
10<sup>9</sup>/l

g/l, g/dl  
10<sup>9</sup>/l, %  
10<sup>9</sup>/l

Zyklus

Na  
Ca  
AP  
GOT  
GPT  
Kreatinin  
ges. Bilirubin  
Harnstoff

Na  
Ca  
AP  
GOT  
GPT  
Kreatinin  
ges. Bilirubin  
Harnstoff

Na  
Ca  
AP  
GOT  
GPT  
Kreatinin  
ges. Bilirubin  
Harnstoff

Na  
Ca  
AP  
GOT  
GPT  
Kreatinin  
ges. Bilirubin  
Harnstoff

Einheit

mmol/l  
mmol/l  
UL  
UL  
UL  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l

mmol/l  
mmol/l  
UL  
UL  
UL  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l

mmol/l  
mmol/l  
UL  
UL  
UL  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l

mmol/l  
mmol/l  
UL  
UL  
UL  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l

Datum

Datum

Datum

Datum

Datum

Wert

Einheit

g/l, g/dl  
10<sup>9</sup>/l, %  
10<sup>9</sup>/l

g/l, g/dl  
10<sup>9</sup>/l, %  
10<sup>9</sup>/l

g/l, g/dl  
10<sup>9</sup>/l, %  
10<sup>9</sup>/l

Zyklus

Na  
Ca  
AP  
GOT  
GPT  
Kreatinin  
ges. Bilirubin  
Harnstoff

Na  
Ca  
AP  
GOT  
GPT  
Kreatinin  
ges. Bilirubin  
Harnstoff

Na  
Ca  
AP  
GOT  
GPT  
Kreatinin  
ges. Bilirubin  
Harnstoff

Na  
Ca  
AP  
GOT  
GPT  
Kreatinin  
ges. Bilirubin  
Harnstoff

Einheit

mmol/l  
mmol/l  
UL  
UL  
UL  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l

mmol/l  
mmol/l  
UL  
UL  
UL  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l

mmol/l  
mmol/l  
UL  
UL  
UL  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l

mmol/l  
mmol/l  
UL  
UL  
UL  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l  
ng/dl, mmol/l

Datum

Datum

Datum

Datum

Datum

Studiennummer  
**Begleitmedikation**

--	--	--	--	--	--

Patientennummer  
Initial

--	--	--	--	--	--

Nein  Ja

Nahm die Patientin irgendwelche Medikamente ein? Indikation	Tägliche Dosis	Einheit	Route	Startdatum		Stopdatum
				d d m m j j	d d m m j j	
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j
				d d m m j j	d d m m j j	d d m m j j

Einheit	Mikrogramm MG ML IU	Mikrogramm MG ML IU	CA				TB				GT				OT				Route				TP	Außerlich Intravenös Intramuskulär Oral	PR	Rektal Subkutan PV Vaginal Andere													
																											IV	IM	PO	SC	PV	OT							

Studiennummer   
Nebenwirkungen

Patientennummer  
Initial

Ja  Nein

Litt oder leidet die Patientin unter irgendwelchen Nebenwirkungen?

Beschreibung der Nebenwirkung	Grad	Zusammenhang Ja Nein	Gegenmaßnahmen (s. Codes)	Startdatum t d m m j j	Stopdatum t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j
		Ja Nein		t d m m j j	t d m m j j

- Bitte wählen Sie für die bereits ergriffenen Maßnahmen einen oder mehrere Codes aus!
- > 01 Keine Gegenmaßnahme
  - > 03 Hospitalisierung
  - > 05 Verabreichung der Studienmedikation verschoben
  - > 02 Medikamentöse Behandlung
  - > 04 Studienmedikation reduziert
  - > 06 Keine Studienmedikation mehr

Studiennummer <input type="text"/> <b>Hospitalisierung</b> <input type="text"/> Patientennummer <input type="text"/> Initial <input type="text"/>	Studiennummer <input type="text"/> <b>Hospitalisierung</b> <input type="text"/> Patientennummer <input type="text"/> Initial <input type="text"/>	Baseline <input type="checkbox"/> Zyklus <input type="checkbox"/> Follow-Up <input type="checkbox"/>	Datum der Aufnahme <input type="text"/> Grund der Aufnahme <input type="checkbox"/> Chemotherapie <input type="checkbox"/> Radiotherapie <input type="checkbox"/> Nebenwirkungen <input type="checkbox"/> Re- / Staging	Bezeichnung der Station <input type="checkbox"/> Interne Medizin <input type="checkbox"/> Chirurgisch <input type="checkbox"/> Intensivstation <input type="checkbox"/> Andere .....	Datum der Aufnahme vom <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> bis <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Zeitraum der Aufnahme Grund der Aufnahme <input type="checkbox"/> Chemotherapie <input type="checkbox"/> Radiotherapie <input type="checkbox"/> Nebenwirkungen <input type="checkbox"/> Re- / Staging	Bezeichnung der Station <input type="checkbox"/> Interne Medizin <input type="checkbox"/> Chirurgisch <input type="checkbox"/> Intensivstation <input type="checkbox"/> Andere .....	Datum der Aufnahme vom <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> bis <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Zeitraum der Aufnahme Grund der Aufnahme <input type="checkbox"/> Chemotherapie <input type="checkbox"/> Radiotherapie <input type="checkbox"/> Nebenwirkungen <input type="checkbox"/> Re- / Staging	Bezeichnung der Station <input type="checkbox"/> Interne Medizin <input type="checkbox"/> Chirurgisch <input type="checkbox"/> Intensivstation <input type="checkbox"/> Andere .....	Datum der Aufnahme vom <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> bis <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Studiennummer <input type="text"/> <b>Tumorerfassung</b> <input type="text"/> Patientennummer <input type="text"/> Initial <input type="text"/>	Studiennummer <input type="text"/> <b>Tumorerfassung</b> <input type="text"/> Patientennummer <input type="text"/> Initial <input type="text"/>	Lokalisation <input type="text"/>	Messbar <input type="checkbox"/> Ausdehnung <input type="text"/> Ja <input type="checkbox"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> 1 <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> 1 <input type="text"/>
Zyklus Nr. Methode <input type="text"/> 1 <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> 1 <input type="text"/>	Lokalisation <input type="text"/>	Messbar <input type="checkbox"/> Ausdehnung <input type="text"/> Ja <input type="checkbox"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> 2 <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> 2 <input type="text"/>
Datum <input type="text"/> 3 <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> 3 <input type="text"/>	Lokalisation <input type="text"/>	Messbar <input type="checkbox"/> Ausdehnung <input type="text"/> Ja <input type="checkbox"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> 4 <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> 4 <input type="text"/>
Datum <input type="text"/> 5 <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> 5 <input type="text"/>	Lokalisation <input type="text"/>	Messbar <input type="checkbox"/> Ausdehnung <input type="text"/> Ja <input type="checkbox"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> 6 <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> 6 <input type="text"/>
Datum <input type="text"/> 7 <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> 7 <input type="text"/>	Lokalisation <input type="text"/>	Messbar <input type="checkbox"/> Ausdehnung <input type="text"/> Ja <input type="checkbox"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> 8 <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> 8 <input type="text"/>
Datum <input type="text"/> 9 <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> 9 <input type="text"/>	Lokalisation <input type="text"/>	Messbar <input type="checkbox"/> Ausdehnung <input type="text"/> Ja <input type="checkbox"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> 10 <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> 10 <input type="text"/>
Datum <input type="text"/> 11 <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> 11 <input type="text"/>	Lokalisation <input type="text"/>	Messbar <input type="checkbox"/> Ausdehnung <input type="text"/> Ja <input type="checkbox"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> 12 <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> 12 <input type="text"/>

Erfasste Erfassungsmethoden:

1 CT  
 2 Röntgen  
 3 MRT  
 4 Ultraschall  
 5 Szintigraphie  
 6 Histologie

Bestes Ansprechen des Tumors   
 Komplette Remission   
 Partielle Remission

Idem Progress

**Bogen zur Dokumentation von AE vor jeder Therapie**

**Liebe Patientin, Lieber Patient,**

zu Ihrer Sicherheit benötigen wir vor der Durchführung einer erneuten Chemotherapie folgende Angaben über mögliche Nebenwirkungen der vorhergegangenen Chemotherapie. Aus diesem Grund bitten wir Sie um die vollständige Ausfüllung dieses Fragebogens.

	Nein	Ja	Datum	Wie oft?	Welche Behandlung? Z.B. Medikamente
Fieber			vom.....bis..... vom.....bis..... vom.....bis.....		
Nachtschweiß	Nein	Ja	vom.....bis..... vom.....bis.....		
Gall-grün verfärbten Auswurf	Nein	Ja	vom.....bis..... vom.....bis.....		
Durchfälle	Nein	Ja	vom.....bis..... vom.....bis.....		
Übelkeit	Nein	Ja	vom.....bis..... vom.....bis.....		
Erbrechen	Nein	Ja	vom.....bis..... vom.....bis.....		
Schleimhautgeschwüre im Mund	Nein	Ja	vom.....bis..... vom.....bis.....		
Hindern die Schleimhautgeschwüre Sie am normalen Essen?	Nein	Ja	vom.....bis..... vom.....bis.....		
Eine zunehmende körperliche Schwäche	Nein	Ja	vom.....bis..... vom.....bis.....		
Für Sie ungewohnte oder neu aufgetretene Luftnot	Nein	Ja	vom.....bis..... vom.....bis.....		
Eine Abnahme Ihrer körperlichen Belastbarkeit (Herzlagen bei Anstrengung)	Nein	Ja	vom.....bis..... vom.....bis.....		
Taubheits- oder Kribbelgefühle in Fingern oder Zehen	Nein	Ja	vom.....bis..... vom.....bis.....		
Eine Hörverschlechterung	Nein	Ja	vom.....bis..... vom.....bis.....		
Hautabblösungen an Händen oder Füßen, die schmerzhafte Schunden hinterlassen	Nein	Ja	vom.....bis..... vom.....bis.....		
haben Sie Gewicht abgenommen	Nein	Ja	Wie viele Kilogramms? .....		

Name ..... Vorname .....  
 Geburtsdatum ..... Heutiges Datum.....  
 Das aktuelle Gewicht und Körpergröße müssen durch Pflegepersonal bzw. Ärzte vor jeder Chemotherapiebestellung überprüft werden

Aktuelles Gewicht ..... mit Schuhe   
 Größe ..... ohne Schuhe

SAE-Report Fax: 0000000000									
Initial <input type="checkbox"/> Follow-Up <input type="checkbox"/>									
Protocol .....					Study number .....				
Investigator .....									
Patient initial ____				Birth date .....			Patient number .....		
Description of adverse event: ..... ..... .....							<input type="checkbox"/> Prolonged hospitalisation <input type="checkbox"/> New hospitalisation <input type="checkbox"/> death		
<b>Symptoms</b>	1.						Start date	Stop date	Grad
	2.								
	3.								
	4.								
	5.								
	6.								
Hospitalisation From .....to .....									
<b>Labour</b>	Date	Test	Result	Date	Test	Result	Date	Test	Result
	Yes <input type="checkbox"/>								
No <input type="checkbox"/>									
<b>Diagnostik</b>	Date	Test	Result						
	Yes <input type="checkbox"/>								
No <input type="checkbox"/>									
<b>Therapy Intervention</b>							Start date	Stop date	
1. ....									
2. ....									
3. ....									
4. ....									
5. ....									
<b>Concomitant medication (Doses)</b>			First dose on		Last dose on		Relationship		
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"/>		
<b>Study medication (Doses)</b>			First dose on		Last dose on		Relationship		
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"/>		
<b>Medical history</b>		1. ....			3. ....				
Yes <input type="checkbox"/>		2. ....			4. ....				
No <input type="checkbox"/>									
Do you continue with study procedure?							Yes <input type="checkbox"/>		
							No <input type="checkbox"/>		
Name and Address of Investigator					Report send to local Authority Yes <input type="checkbox"/>				
					No <input type="checkbox"/>				
					Date .....				
					Signature .....				

Patientencheckliste beim Monitoring		Kriterien erfüllt		Kommentar
Prüfungen	Ja	nein	<input type="checkbox"/>	
Studiennummer ..... Prüfzentrum ..... Prüfärztl ..... Dokumentar .....	Studiennummer ..... Prüfzentrum ..... Prüfärztl ..... Dokumentar .....	Patienten-Initialen Geschlecht Geburtsdatum	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Erfüllung von Einschlusskriterien	Ja	nein	<input type="checkbox"/>	
Erfüllung von Ausschlusskriterien	Ja	nein	<input type="checkbox"/>	
Richtige Behandlungszuordnung	Ja	nein	<input type="checkbox"/>	
Datum des Behandlungsbeginns	Ja	nein	<input type="checkbox"/>	
Anamnese / Erkrankungs-geschichte	Ja	nein	<input type="checkbox"/>	
Laborwerte	Ja	nein	<input type="checkbox"/>	
Diagnose	Ja	nein	<input type="checkbox"/>	
Begleitmedikation	Ja	nein	<input type="checkbox"/>	
Monitorname Unterschrift	Monitorname Unterschrift			Datum

Erhebungsbogen beim Monitoring		Kriterien		Beschreibung
Prüfungen	Ja	nein	<input type="checkbox"/>	
Studiennummer ..... Prüfzentrum ..... Prüfärztl ..... Dokumentar .....	Studiennummer ..... Prüfzentrum ..... Prüfärztl ..... Dokumentar .....	Patienten-Initialen Geschlecht Geburtsdatum	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Anamnese / Erkrankungs-geschichte	Ja	nein	<input type="checkbox"/>	
Therapie	Ja	nein	<input type="checkbox"/>	
Diagnostik	Ja	nein	<input type="checkbox"/>	
Nebenwirkung	Ja	nein	<input type="checkbox"/>	
Begleitmedikation	Ja	nein	<input type="checkbox"/>	
Laborwerte	Ja	nein	<input type="checkbox"/>	
Monitorname Unterschrift	Monitorname Unterschrift			Datum

<b>Zentrumscheckliste</b>	
Prüfzentrum .....	
Prüfer:z .....	
Erfahrung mit klinischen Studien	
Ja <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Phase I
nein <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>
	2. <input type="checkbox"/>
	3. <input type="checkbox"/>
	4. <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Phase II
	1. <input type="checkbox"/>
	2. <input type="checkbox"/>
	3. <input type="checkbox"/>
	4. <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Phase III
	1. <input type="checkbox"/>
	2. <input type="checkbox"/>
	3. <input type="checkbox"/>
	4. <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Phase IV
	1. <input type="checkbox"/>
	2. <input type="checkbox"/>
	3. <input type="checkbox"/>
	4. <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Therapieoptimierungsstudien
	1. <input type="checkbox"/>
	2. <input type="checkbox"/>
	3. <input type="checkbox"/>
	4. <input type="checkbox"/>
Personelle Ausstattung	
Ja <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Studienkoordinator
nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Study nurse
	<input type="checkbox"/> Sonstige .....

Räumliche Ausstattung	
Ja <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Studiesskizzen
nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Aufenthaltsraum für Monitoring
	<input type="checkbox"/> Labor
	<input type="checkbox"/> Analyse
	<input type="checkbox"/> Sonstige .....
Geräteausstattung	
Ja <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Faxanschluss
nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Zentrifuge
	<input type="checkbox"/> Kühlschrank für Studienmedikation
	<input type="checkbox"/> Inkubator -20°C
	<input type="checkbox"/> -70°C
	<input type="checkbox"/> Autoklav
	<input type="checkbox"/> Computer
	<input type="checkbox"/> Sonstige .....
Mittelnahme	
Unterschrift	
Datum	

**PATIENTENDATEN**

Name \_\_\_\_\_ Vorname \_\_\_\_\_  
 Geburtsdatum \_\_\_\_\_ Gewicht \_\_\_\_\_ kg  
 Größe \_\_\_\_\_ cm  
 Blutgruppe \_\_\_\_\_

Erkrankung _____	durchgeführte Therapie _____
<b>1</b>	
Erkrankung _____	durchgeführte Therapie _____
<b>2</b>	
Erkrankung _____	durchgeführte Therapie _____
<b>3</b>	
Erkrankung _____	durchgeführte Therapie _____
<b>4</b>	
Erkrankung _____	durchgeführte Therapie _____
<b>5</b>	
Erkrankung _____	durchgeführte Therapie _____
<b>6</b>	

Patientenpass Version 1.01 1

**KLINISCHE STUDIE** Name \_\_\_\_\_ Vorname \_\_\_\_\_

**KLINISCHE STUDIE**  
 Wenn Sie an klinischen Studien teilnehmen, sollen die Bezeichnung der Studie und der Ansprechpartner im Laufe der Studie hier eingetragen werden.

Bezeichnung der Studie _____	Ansprechpartner
	Name _____
	Tel. _____
	Name _____
	Tel. _____
Beginn der Teilnahme _____	Ende der Teilnahme _____

**STUDIE**

Bezeichnung der Studie _____	Ansprechpartner
	Name _____
	Tel. _____
	Name _____
	Tel. _____
Beginn der Teilnahme _____	Ende der Teilnahme _____

**STUDIE**

Bezeichnung der Studie _____	Ansprechpartner
	Name _____
	Tel. _____
	Name _____
	Tel. _____
Beginn der Teilnahme _____	Ende der Teilnahme _____

Patientenpass Version 1.01 2





Seite ..... von .....

## Verantwortlichkeitsliste

Protokoll Nr.:  
 Studientitel:

Ort:  
 Zentrumsnummer:  
 Prüfartz:

Die aufgelisteten Personen werden unter meiner Anweisung und Aufsicht folgende studienrelevante Aufgaben übernehmen:

Aufgaben	Name / Titel	Unterschrift	Kürzel	Zugeordnete Aufgaben	Startdatum
1. Patientenselektion	Name:				
2. Patientenaufklärung	Titel: Principal Investigator				
3. Körperliche Untersuchung & Anamnese	Name:				
4. Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien	Titel: Co-Investigator				
5. Medikationszubereitung	Name:				
6. Medikationsverabreichung	Titel: Study Coordinator				
7. Dokumentation der Medikation	Name:				
8. Dokumentation der Prüfbogen (CRF)	Titel:				
9. Korrekturen der Prüfbogen (CRF)	Name:				
10. Bearbeitung der Rückfragen (Querries)	Titel:				
11. SUE-Meldung	Name:				
12. Korrespondenz mit Ethikkommission	Titel:				
13. Blutentnahme	Name:				
14. Probenbearbeitung	Titel:				
15. Probenversand	Name:				
16. spezielle studienrelevante Durchführungen	Titel:				
16a. ....	Name:				
16b. ....	Titel:				
16c. ....					

Hiermit bestätige ich, dass alle aufgeführten Personen ausreichendes Training zur Durchführung 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.

Principal Investigator:

Unterschrift:

Datum:





**Beispiel zur Struktur von SOPs***MedicalConsulting*  
Waladkhani & Clemens**Ziel**

- Standardisierung der internen Arbeitsprozesse

**Hintergrund**

- Festlegung der einheitlichen Struktur für alle SOPs
- Gliederung der SOPs

**Zugehörige SOPs****Gültigkeitsbereich**

- Abteilungsleiter
- Projektleiter
- Monitore
- Assistenzbereich
- Datamanagement
- Biometrie
- Qualitätssicherung
- Systemadministration

**Zuständigkeit**

- Formatierung
  - o Layout
  - o Papier
  - o Style
  - o Schrift
  - o Logo
  - o Erstellungsdatum
  - o Seitennummerierung
  - o Version
- Struktur
  - o Inhaltsverzeichnis
  - o Anhänge
- Freigabe
  - o Geschäftsleitung
  - o Leiter des Bereichs
  - o QA-Beauftragter
- Überarbeitung
  - o QA-Beauftragter
- Ablage
  - o QA-Beauftragter
- Archivierung
  - o QA-Beauftragter

**Beispiel zur Struktur von SOPs***MedicalConsulting*  
Waladkhani & Clemens

- Ort der Archivierung
- Dauer der Archivierung
- Form der Archivierung
- Verteilung
  - QA-Beauftragter
- Austausch der alten Versionen
  - QA-Beauftragter
  -

**Prozedere**

Nummerierung von SOPs	Arzneimittel	A
	Behörden	B
	Datamanagement	D
	Generalverfahren	G
	Informationstechnologie	I
	Monitoring	M
	Projektmanagement	P
	Qualitätsmanagement	Q
	Safety	S

Die SOP-Nummer setzt sich zusammen aus der Anfangsbuchstabe aus dem Themenbereich s.o. und fortlaufenden Nummern.

**Nummerierung der SOP-Version**

Die Nummerierung der SOP-Version stellt sich zusammen aus der Nummer von SOPs und eine fortlaufende Zahl pro Version und Datum der Erstellung. Beispiel: Die erste Version der dritten SOP im Themenbereich Monitoring die am 15. Juli 2003 erstellt wurde, stellt sich folgendermaßen zusammen: M3-1 (15.Juli 2003).

**Ablageort**

Der QA-Beauftragter ist zuständig für die allen unten benannten Punkte.

1. Entwürfe
  - Speicherung der Entwürfe durch die Autoren
    - a. In Wordformat
    - b. Auf dem Server im zugeordneten Ordner des Mitarbeiters
2. Freigegebene SOPs
  - 2.1. Intranet und Internet

**Beispiel zur Struktur von SOPs***MedicalConsulting*

Waladkhani &amp; Clemens

- a. auf dem zentralen Server des MedicalConsulting
  - b. PDF-Format
    - i. Nicht ausdrückbares Format
    - ii. Nicht speicherbares Format
  - c. Gliederung im aktuellen und alten Bereich
  - d. Gliederung nach Themenbereich
  - e. Endgültige Speicherung auf dem Intranet-Ordner
- 2.2. Papierformat
- a. Jede SOP wird zweimal original ausgedruckt und unterschrieben, eine Fassung für den QA-Beauftragten und eine für das Archiv. Kennzeichnung des Originals durch das farbigen LOGO des MedicalConsulting.
  - b. Alle Personen auf dem Verteiler erhalten einen Ausdruck der SOP.

**Verlauf und Hervorhebung der Veränderungen**

Jede neue SOP-Version muss zusätzlich ein Informationsschreiben zu vorgenommenen Veränderungen nach dem Titelblatt und vor dem Inhaltsverzeichnis beigefügt werden (siehe Formblatt SOP-Veränderung Anhang XXX).

**Sprache**

Die SOPs werden sowohl in deutscher als auch in englischer Sprache erstellt und zur Verfügung gestellt. Die Sprache der Papierversion entspricht dem Wunsch des jeweiligen Mitarbeiters.

**Übersetzung**

Alle Übersetzungen müssen durch Übersetzer und Überprüfer, welcher der jeweiligen Sprache mächtig ist, mit Datum und Unterschrift auf dem Übersetzungsformular bestätigt und freigegeben werden.

**Aufbau und Format**

s. SOP-Formatvorlage



Die Arzneimittelentwicklung ist sehr aufwendig. Neben der Beachtung ethischer Grundsätze muss sehr sorgfältig gearbeitet werden. Teststrategien werden im Vorfeld der klinischen Prüfung entwickelt und durchgeführt. Unter Einsatz von "in-vivo" und "in-vitro" Methoden im Labor soll eine Risikoabschätzung nach einer Phase der Identifizierung neuer Substanzen durchgeführt werden. Nach diesen Laborversuchen wird die Wirkung einer Testsubstanz durch systematische Untersuchungen am Menschen bestätigt. Die gesetzliche Grundlage zur Durchführung klinischer Studien ist durch Arzneimittelgesetz geregelt. So sind die klinischen Prüfungen als zwingende Voraussetzung für die Zulassung von neuen Arzneimitteln festgelegt worden. 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. Sie stimmen weitgehend mit Arzneimittelgesetz überein. Bei der Planung klinischer Prüfungen neuer wirksamer Medikamente und bei der Interpretation der Prüfungsergebnisse muss sorgfältig zwischen Wirkungen der wirksamen Bestandteile und Wirkungen einer besonderen Formulierung unterschieden werden. Jede klinische Prü-

fung ist mit Chancen und Risiken verbunden. Eine Reduzierung der eventuellen Risiken erfordert eine 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. So ist die Qualität der erhobenen Daten für den Erfolg einer klinischen Prüfung entscheidend. Für die Qualität spielt nicht nur die Sicherstellung der Richtigkeit von erhobenen Daten. Wichtig ist auch, wie umfassend 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. Es muss ein durchgängiges Qualitätsmanagementsystem realisiert werden. Zur Verwirklichung eines solchen Qualitätsmanagements bedarf es der richtigen Organisationsstruktur, Verfahren, Prozesse und Mittel. Im Rahmen der klinischen Studien haben nicht nur die mit klinischen Prüfungen vertrauten Personen einen entscheidenden Einfluss auf die Qualität der durchzuführenden Maßnahmen, sondern auch die Mitarbeiter anderer Bereiche wie z.B. Diagnostik- und Laborpersonal.