

Management und Monitoring klinischer Prüfungen Risikobasierter Ansatz

inkl. EU-V 536/2014, 4. AMGÄndG, GCP-Addendum, UE/AE,
Onkologische Prüfungen, Biometrie und Datenmanagement
Vorbereitung und Durchführung durch Sponsor, CRO, Monitor/CRA
sowie durch Prüfärzte/Prüfzentren, Studienteam/Studienzentrale und KKS

Reinhild Eberhardt, Charlotte Herrlinger

Inhalt

Geleitwort.....	15
Die Verfasser.....	17
Gastautoren.....	19
Danksagungen.....	20
Einführung.....	21
1 Die klinische Prüfung.....	23
Charlotte Herrlinger	
1.1 Definition „Klinische Prüfung“.....	24
1.2 Phasen der klinischen Prüfung.....	26
1.2.1 Phase 0.....	27
1.2.2 Phase I.....	28
1.2.3 Phase II.....	39
1.2.4 Phase III.....	42
1.2.5 Phase IV.....	45
1.2.6 Adaptives Prüf-Design.....	47
1.2.7 Prüfer-initiierte Prüfungen.....	49
1.3 Abgrenzung der klinischen Prüfung zu anderen Wissenschaftlichen Untersuchungen.....	52
1.3.1 Nichtinterventionelle Studie (NIS).....	52
1.3.2 Unbedenklichkeitsstudie.....	57
1.3.3 Post Marketing Surveillance.....	57
1.3.4 Untersuchungen mit Nahrungsergänzungsmitteln.....	58
2 Wichtige Bestimmungen und Regularien.....	63
Charlotte Herrlinger	
2.1 Einführung.....	63
2.1.1 Leitlinie (Guideline, Note for Guidance).....	63
2.1.2 Richtlinie, Direktive (Directive).....	63
2.1.3 Nationale Gesetze.....	64
2.1.4 EU-Verordnung (Regulation).....	64
2.2 Deklaration von Helsinki.....	66
2.2.1 Definition.....	66
2.2.2 Historische Entwicklung.....	66
2.2.3 Inhalt der Deklaration von Helsinki.....	67
2.3 ICH-GCP-Guideline und ICH-GCP-Addendum „risikobasiert“.....	73
2.3.1 Definitionen.....	73
2.3.2 Inhalt von ICH-GCP.....	76
2.4 EU-Direktive 2001/20/EG.....	108
2.5 Verordnung (EU) Nr. 536/2014.....	111
2.6 Arzneimittelgesetz (AMG).....	122
2.6.1 Zweck des AMG.....	122
2.6.2 Relevante Paragraphen des AMG für klinische Prüfungen (basierend auf den Neuerungen des Vierten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher Vorschriften –4. AMGÄndG)	123
2.7 GCP-Verordnung.....	168
2.7.1 Zweck der GCP-Verordnung.....	169
2.7.2 Inhalt der GCP-Verordnung.....	169

2.8 Bundesdatenschutzgesetz (BDSG)	170
2.8.1 Historische Entwicklung.....	170
2.8.2 Inhalt des BDSG.....	170
2.9 Musterberufsordnung	172
2.9.1 Historische Entwicklung.....	172
2.9.2 Inhalt der Musterberufsordnung.....	172
2.10 Internationale Regularien der ICH	174
3 Vorbereitung einer klinischen Prüfung	184
Charlotte Herrlinger	
3.1 Etablierung von qualitätssichernden Verfahren	184
3.1.1 Risikobasiertes Qualitätsmanagement.....	184
3.1.2 Risikobasierter Monitoringplan.....	185
3.2 Prüfungsdokumente	185
3.2.1 Standard Operating Procedures (SOP).....	185
3.2.2 Prüferinformation.....	196
3.2.3 Prüfplan.....	198
3.2.4 Patienteninformation, Informed-Consent-Formular.....	216
3.2.5 Prüfbogen (Case Record Form, Case Report Form).....	220
3.2.6 Prüfungsordner.....	223
3.3 Prüfmedikation	232
3.3.1 Definition.....	232
3.3.2 SOP für die Prüfmedikation.....	232
3.3.3 Herstellung und Abgabe der Prüfmedikation.....	233
3.3.4 Etikettierung.....	234
3.3.5 Verpackung.....	237
3.3.6 Drug Accountability.....	237
3.3.7 Handhabung der Prüfmedikation.....	238
3.4 Randomisierung und Entblindung	240
3.4.1 Definition Randomisierung.....	240
3.4.2 Randomisierungsverfahren.....	240
3.4.3 Verfahren zur Entblindung.....	241
3.4.4 Vorgehen bei notwendiger Entblindung.....	243
3.5 Personen und Institutionen, die die Prüfung durchführen und kontrollieren	244
3.5.1 Bestimmung des Monitors.....	244
3.5.2 Bestimmung einer CRO.....	244
3.5.3 Selektion der Prüfer.....	244
3.6 Regulatorische Voraussetzungen vor Beginn einer klinischen Prüfung	244
3.6.1 Probandenversicherung.....	245
3.6.2 Beantragen einer EudraCT-Nummer.....	246
3.6.3 Genehmigung der klinischen Prüfung.....	247
3.6.4 Bewertung durch die Ethikkommission.....	255
3.6.5 Weitere Anzeigepflichten.....	264
4 Durchführung: Prüfarzte/Studienteam und Prüfzentren in Klinik/Praxis – derzeit sowie zukünftig „risikobasiert“ ...	270
Reinhild Eberhardt	
4.1 Vorbemerkung und Übersicht zu klinischen Prüfungen mit AM/MP	270
4.1.1 Prüfer, Hauptprüfer, Prüfgruppe/Studienteam am Prüfzentrum.....	272
4.1.2 Arten von Prüfzentren (Prüfstellen).....	273
4.1.3 Prüfer (Investigator): Auswahl, Qualifikation, Bewertung durch EK.....	275
4.1.4 Selektions-Kriterien von Prüfzentren, „Machbarkeits-Analyse“ und Eignung/Motivation von Prüfern.....	281
4.1.5 Aufgaben Prüfer und Prüfgruppe/Studienteam.....	285
4.1.6 Fehler bei der Selektion von Prüfer/Prüfzentrum.....	289
4.1.7 Zusätzliche Prüfzentren nach Prüfungsbeginn/Prüferwechsel – relevante Änderungen.....	290

4.2 Vorbereitung der klinischen Prüfung in Prüfzentrum/ Prüfstelle – derzeitig und zukünftig	291
4.2.1 Kontakte/Zusammenarbeit Prüfer, Prüfungsteam, Monitor, ggf. KKS, Site-Management-Organization (SMO).....	291
4.2.2 Zeitplanung derzeit gemäß AMG – sowie zukünftig durch Verordnung (EU) Nr. 536/2014, 4. AMGÄndG – Kurzübersicht	295
4.2.3 Vor-Check in der Prüfstelle und relevante Dokumente	297
4.2.4 Kerndokument Prüfplan und Scientific Advice.....	298
4.2.5 Selektionsbesuch bei Prüfzentren (Pre-Study Visit) und Zentrumsunterlagen.....	300
4.2.6 Prüferverträge, Honorare.....	302
4.2.7 Zusammenarbeit Prüfer mit Hausärzten/anderen Abteilungen/Follow-up.....	305
4.2.8 Prüfertreffen zu Prüfungsbeginn.....	306
4.2.9 Organisation im Prüfzentrum: Von Anfrage des Sponsors bis Initiation Visit.....	307
4.2.10 Start am Prüfzentrum: Prüfung gemäß derzeitiger oder zukünftiger Rechtslage?	308
4.3 Rekrutierung und Aufklärung von Prüfungsteilnehmern.	310
4.3.1 Motivation von Prüfungsteilnehmern.....	311
4.3.2 Strategien zur Teilnehmerrekrutierung, Screening-Listen	312
4.3.3 Aufklärung und Einwilligung von Prüfungsteilnehmern bzw. rechtlichen Vertretern: Erwachsene/Kinder, Nichteinwilligungsfähige, Notfälle.....	315
4.3.4 Aufklärung/Einwilligung bezüglich Datenschutz, pseudonymisierte Daten	317
4.3.5 Aufklärungsgespräch und Obliegenheiten der Prüfungsteilnehmer/rechtlichen Vertreter.....	318
4.3.6 Herausforderung: Prüfungen bei Kindern gemäß PIP (EU-Kinderarzneimittel-Verordnung).....	320
4.4 Klinische Prüfungen mit Besonderheiten	322
4.4.1 Prüfungen mit zusätzlicher Anwendung von Strahlen (z. B. in der Onkologie)	322
4.4.2 Prüfungen mit Betäubungsmitteln.....	322
4.4.3 Risikobasierte Anforderungen bei wissenschaftsgesponserten klinischen Prüfungen (IIT) als minimalinterventionelle Prüfungen.....	322
4.5 Besonderheiten von klinischen Prüfungen in der Onkologie	324
Klaus Dommisch	
4.5.1 Klinische Prüfungen.....	325
4.5.2 Klinische Studien – nichtinterventionelle Studien (NIS) in der Onkologie.....	329
4.5.3 Therapieoptimierungsstudien (TOP).....	330
4.5.4 Allgemeine Beschreibung zur Situation bei der klinischen Forschung in der Onkologie aus akademischer Sicht (national/international).....	331
4.5.5 Versorgungsforschung in der Onkologie.....	332
4.5.6 Gesundheitspolitische Festlegungen zur Förderung von klinischen Prüfungen und klinischen Studien in der Onkologie, Registerdaten.....	333
5. Management und Monitoring klinischer Prüfungen risikobasiert, gemäß ICH-GCP-Addendum, Verordnung (EU) Nr. 536/2014	338
Reinhild Eberhardt	
5.1 Vorbemerkung und Überblick zu ICH-GCP-Addendum, Verordnung (EU) Nr. 536/2014	338
5.1.1 ICH-GCP-Addendum, Verordnung (EU) Nr. 536/2014, 4. AMGÄndG.....	338
5.1.2 Klinische Prüfungen mit AM, MP, NON-AMG-/NON-MPG-	

Prüfungen.....	340
5.1.3 Exkurs: Abgrenzung „Klinische Prüfung“ zu „Nichtinterventionellen klinischen Studien“ (NIS), Register-Studien/ Versorgungsforschung mit Monitoring.....	341
5.1.4 Monitoring klinischer Prüfungen gemäß GCP, risikobasiert – on-site/zentral.....	345
5.1.5 Methoden und Anforderungen beim Monitoring (on-site/zentral).....	348
5.1.6 Risikobasiertes Qualitätsmanagement des Sponsors/CRO – Inhalte	351
5.1.7 Monitoring (on-site/zentral) und SDV – Basiswissen.....	352
5.2 Monitoring als Qualitätsmanagement gemäß GCP: on-site und/oder zentral.....	354
5.2.1 Monitoringplan.....	355
5.2.2 Pre-Initiation/Pre-Study Visit.....	356
5.2.3 Study Initiation Visit/Einführungsbesuch und First Patient In (FPI).....	357
5.2.4 Essentielle Dokumente im Prüfzentrum: Investigator File inkl. Prüfplan.....	360
5.2.5 Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern im Zentrum/ Pre-Screening, Ausgabe von Prüfmustern.....	362
5.2.6 First Patient In an der Prüfstelle und Identifizierungsliste.....	363
5.3 On-Site-Monitoring während der Prüfung, Monitoring-Reports.....	365
5.3.1 Monitoring-Frequenz – risikoadaptiert, Co-Monitoring.....	365
5.3.2 Organisation der Monitorbesuche vor Ort.....	367
5.3.3 Erster Monitorbesuch nach First Patient In.....	368
5.3.4 On-Site-Monitorbesuche: Checkliste.....	369
5.3.5 Methodik der (risikobasierten) Datenverifizierung (SDV)/ kritische Daten/direkte Einsichtnahme in Quelldaten, Datenschutz.....	373
5.3.6 Datenschutz: „Pseudonymisierte“ Daten im CRF – Weitergabe.....	377
5.3.7 Überprüfung der Einwilligungserklärungen (Informed Consent).....	378
5.3.8 Kontrolle der erhobenen Daten im CRF/Datenanalyse zentral.....	379
5.3.9 Safety-Parameter (AE, SUSAR) und Kontrolle der Laborwerte.....	382
5.3.10 Datenmängel im CRF, Query-Prozess, Protokollabweichung.....	387
5.3.11 Überwachung der Handhabung der Prüfpräparate (IMP), Accountability/Compliance	392
5.3.12 Monitoring-Report und Nachbearbeitung.....	393
5.3.13 Telefonische Monitorkontakte.....	394
5.3.14 Organisationshilfen für das Prüfzentrum/Checkliste	394
5.3.15 Teilnahme des Monitors bei Behördeninspektionen, Audits im Zentrum	395
5.3.16 Abschluss pro Prüfstelle (Close-out Visit) – regulär/Abbruch.....	396
5.3.17 Archivierung der Essentiellen Dokumente im Investigator File.....	399
5.3.18 Fehler beim Monitoring.....	401
5.4 „Zentrale Arbeiten“ von Projektmanagern/Monitoren/ CRA und zentralisiertes Monitoring.....	403
5.4.1 Zentrales Monitoring durch interdisziplinäres Team „off-site“.....	403
5.4.2 Zweite CRF-Kontrolle als Safety-Check.....	404
5.4.3 Wesentliche Änderungen der eingereichten Unterlagen/ genehmigten Zentren	404
5.4.4 Status-Reports/Kontrolle des Fortgangs der Prüfung.....	405
5.4.5 Listing von Protokollverletzungen/Valid Statement für Auswertungsbesprechung.....	406
5.4.6 Führen des Trial Master Files bei Sponsor/CRO.....	407
5.4.7 Meldeverpflichtungen des Sponsors für die Durchführung klinischer Prüfungen.....	407
5.4.8 Kommunikation zwischen Prüfzentrum und Sponsor.....	408
5.4.9 Kostenaspekte – Budgetierung, Prüferhonorare, Outsourcing.....	411
5.5 Ordnungsgemäßer Gebrauch der Prüfpräparate (IMP)/ Drug Accountability durch Monitor und Prüfzentrum.....	415
5.5.1 Ausgabe der Prüfprodukte von Sponsor an Prüfstelle und	

Drug Accountability.....	416
5.5.2 Rekonstitution von Prüfmedikation an der Prüfstelle.....	418
5.5.3 Verlängerung des Verfalldatums auf dem Etikett.....	418
5.5.4 Verschieben von Prüfmedikation zwischen Prüfzentren – möglich?.....	418
5.5.5 Verblindung, Randomisierung von Prüfmedikation, Notfallkuverts.....	419
5.6 Management von (multinationalen/internationalen) Multi- zenterprüfungen, Outsourcing an CRO, Co-Sponsoring	421
5.6.1 Vereinheitlichung durch neue Verordnung (EU) Nr. 536/2014 zu klinischen Prüfungen mit AM, neue Verordnungen zu klinischen Prüfungen mit MP.....	421
5.6.2 Steuerung des multinationalen Projekts durch Projektleiter/ Lead-Monitor/CRA	422
5.6.3 Risk-Management.....	425
5.6.4 Kommunikation durch Prüfertreffen, Meetings, Telefon-/ Video-Konferenzen.....	425
5.6.5 Schlüsselbereiche zum Erfolg einer klinischen Prüfung	426
5.6.6 Datenbanksysteme zur Projektverwaltung.....	427
5.6.7 Zusammenarbeit mit anderen Abteilungen inkl. Datenmanagement/Biometrie und Subcontractor/CRO	427
5.7 Abschluss/Abbruch der Gesamtprüfung, Meldungen, Archivierung	430
5.7.1 Meldungen zum Prüfungsende durch Sponsor	430
5.7.2 Honorierung von Prüfärzten in Praxis/Klinik, Abrechnung.....	431
5.7.3 Analysis Meeting, biometrische Auswertung und Abschlussbericht.....	433
5.7.4 Abschluss der Gesamtprüfung	433
5.7.5 Archivierung der Essentiellen Dokumente bei Sponsor/CRO und Prüfzentrum.....	434
5.7.6 Publikation in Studienregistern.....	436
5.7.7 Qualitätssicherung/Qualitätskontrolle – risikoadaptiert.....	436
 6 Problemmanagement, Problemfelder, Fehlverhalten.....	440
Reinhild Eberhardt	
6.1 „Flaschenhals“ Patientenrekrutierung	440
6.2 Prüfplan-Problempunkte und Checkliste	441
6.3 Schwierigkeiten in der Prüfstelle	442
6.4 Mangelnde Compliance von Prüfungsteilnehmern	444
6.5 Fehlerhafte CRF/Drop-outs	445
6.6 Fehlverhalten bei Prüfern/Betrug in klinischen Prüfungen	446
 7 Qualifikationen von Monitor/CRA, Projektleiter, Prüfer, Study Nurse.....	450
Reinhild Eberhardt	
7.1 Qualifikation von Monitor/CRA	450
7.2 Ausbildung von Monitor/CRA, Projektleiter, Study Nurse in Studienzentralen	451
7.3 Weiterbildung von Monitor und von Prüfarzt, Studienteam/Prüfgruppe	453
 8 Arzneimittelsicherheit in klinischen Prüfungen.....	456
Charlotte Herrlinger, Susanne Kienzie-Horn	
8.1 Definitionen	456
8.1.1 Unerwünschtes Ereignis – Adverse Event (AE).....	456
8.1.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) – Adverse Drug Reaction (ADR).....	457
8.1.3 Vom „unerwünschten Ereignis“ zur „unerwünschten Arzneimittelwirkung“: Der Begriff der Kausalität.....	458
8.1.4 Schwerwiegend: „serious“ und „severe“.....	461

8.1.5 Expectedness.....	462
8.2 Vom SAE zum SUSAR.....	462
8.3 Entblindung.....	464
8.3.1 Notfallentblindung.....	464
8.3.2 Entblindung zu Meldezwecken.....	464
8.4 Dokumentations- und Meldeverpflichtungen in Deutschland.....	465
8.4.1 Verpflichtungen des Prüfers bzw. der Prüfstelle.....	465
8.4.2 Verpflichtungen des Sponsors.....	467
8.4.3 Meldeverpflichtung der zuständigen Bundesoberbehörde.....	472
8.5 Mängel bei der Dokumentation von AE und SAE.....	472
8.6 Zusammenfassung.....	473
9 Qualitätssicherung in der klinischen Prüfung.....	478
Charlotte Herrlinger	
9.1 Definitionen.....	478
9.1.1 Qualitätssicherung und risikobasiertes Qualitätsmanagement.....	478
9.1.2 Quality Control.....	480
9.1.3 Quality Assurance.....	480
9.2 Durchführung der Qualitätssicherung.....	481
9.2.1 Quality Control.....	481
9.2.2 Quality Assurance.....	490
9.3 Weitere Qualitätssicherungsmaßnahmen.....	497
10 Grundlagen der Planung und Auswertung klinischer Prüfungen sowie des Datenmanagements.....	501
Andreas Völp	
10.1 Wozu klinische Prüfungen?.....	502
10.2 Grundprinzipien der Studienplanung.....	505
10.2.1 Definition des Studienziels und der Zielparameter.....	505
10.2.2 Aussagefähigkeit von Studiendaten - Aspekte der Datenqualität.....	507
10.2.3 Grundlegende Studiendesigns.....	509
10.2.4 Prüfung auf Überlegenheit, Nichtunterlegenheit oder Äquivalenz.....	511
10.2.5 Verblinden – wie und wozu?.....	514
10.2.6 Randomisierung.....	516
10.2.7 Analyse-Populationen.....	517
10.2.8 Besonderheiten bei Multizenterstudien.....	520
10.2.9 Adaptive Studiendesigns.....	521
10.3 Grundlagen der Biostatistik.....	523
10.3.1 Was leistet Statistik bei klinischen Prüfungen?.....	523
10.3.2 Grundbegriffe deskriptiver Statistik.....	523
10.3.3 Grundlagen der Hypothesenprüfung.....	525
10.3.4 Sicherheit statistischer Aussagen (α - und β -Fehler, Teststärke, p-Wert, Signifikanz).....	526
10.3.5 Konfidenzintervalle und teststatistische Verfahren.....	528
10.3.6 Probleme der Mehrfach-Testung (multiples Testen).....	530
10.3.7 Umgang mit fehlenden Werten.....	532
10.3.8 Grundlagen der statistischen Fallzahlplanung.....	534
10.4 Klinisches Datenmanagement – Aufgaben und Grundlagen.....	537
10.4.1 Aufgaben des klinischen Datenmanagements als Schnittstelle zwischen Studiendurchführung und -auswertung.....	537
10.4.2 „Aufsetzen“ eines Projekts.....	537
10.4.3 CRF-Tracking und Datenerfassung bei papierbasierter und elektronischer Dokumentation.....	539
10.4.4 Elektronische CRF aus der Perspektive des Monitorings.....	542
10.4.5 Datensäuberung.....	544
10.4.6 Medizinische Codierung.....	546
10.4.7 Maßnahmen zur Qualitätssicherung.....	547
10.4.8 Identifizierung von Prüfplanverletzungen, Auswertungsbesprechung.....	548

10.4.9 Schließen der Datenbank, Datentransfer zur Biometrie.....	549
10.5 Methodische Grundlagen des risikoadaptierten Qualitätsmanagements bei klinischen Prüfungen.....	550
10.5.1 Hintergrund.....	550
10.5.2 Risikoidentifizierung.....	552
10.5.3 Risikobewertung.....	552
10.5.4 Risikosteuerung.....	555
10.5.5 Fazit.....	556
Abkürzungen.....	560
Glossar.....	565
Sachverzeichnis.....	579