

Leitfaden Klinische Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten

Begründet von Joachim A. Schwarz

Herausgegeben von
Barbara Sickmüller
Christoph H. Gleiter
Christian Hinze[†]

Unter Mitwirkung von

J. Atarodi, R. Billiones, O. Böhm, M. Boos, K. Breithaupt-Grögler, S. du Mont, V. El-Samalouti, K. Erb-Zohar, C. Fetzer, C. Frumento, J. Gebhardt, A. Gießler, C. Glasmacher, C. H. Gleiter, B. Goldberg, R. Haas, M. Habeck, J. Hain, F. Henrichmann, O. Herrmann, C. Hinze[†], E. v. Kleist, P. Klement, M. Klümper, A. Koch, S. Köhler, W. Lauer, R. Mathes, B. Merz-Nideröst, V. Methner, F. Mihaescu, J. Peters, J. Plessl, N. Rämisch-Günther, D. Rescheleit, A. Röthler, G. Schäfer, R. F. Schlenk, B. Scholz, U. Schriever, C. Schübel, M. Schuhmacher, K. Schulze-Forster, M. Schwabedissen, G. Schwarz, B. Sickmüller, F. Spitzenberger, B. Sträter, I. Strehlau, T. Sudhop, K. Thaele, B. E. Widler, M. Zehrer, S. Zietze, A. Zobel, U. Zumdick

5., völlig neubearbeitete und erweiterte Auflage 2024



ECV Editio Cantor Verlag Aulendorf

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie:
Detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Leitfaden Klinische Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten

1. Auflage 1995 Verfasser: J. A. Schwarz
2. Auflage 2000 Verfasser: J. A. Schwarz, R. H. Völler
3. Auflage 2005 Verfasser: J. A. Schwarz
4. Auflage 2011 Verfasser: J. A. Schwarz
5. Auflage 2024 Herausgeber: B. Sickmüller, C. H. Gleiter, C. Hinze[†]

Für den fachlichen Inhalt der Beiträge in diesem Werk zeichnen die jeweils genannten Autoren selbst verantwortlich.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Werk das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten sind dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Print-Ausgabe ISBN 978-3-87193-485-8

eBook (PDF) ISBN 978-3-87193-491-9

© 1995 – 2024 ECV · Editio Cantor Verlag GmbH, Aulendorf. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung in andere Sprachen behält sich der Verlag auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder andere Verfahren, einschließlich elektronischer Datenträger oder weiterer digitaler oder interaktiver Systeme) ohne schriftliche Genehmigung des Verlags reproduziert werden. Das Fehlen des Symbols ® nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

Umschlaggestaltung: Text & Grafik, Wolfgang Irmner, Aulendorf
Satz: rdz GmbH, Siegburg
Druck: Druckerei & Verlag Steinmeier GmbH & Co. KG, Deiningen

ECV · Editio Cantor Verlag im Internet unter www.ecv.de

Vorwort

Im Jahr 1995 erschien das Werk „Leitfaden Klinische Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten“ unter der Autoren- und Herausgeberschaft von Dr. Joachim Schwarz zum ersten Mal, mit der 4. Auflage 2011 endete seine Verantwortung für das Werk. In der Zwischenzeit sind bis zur aktuellen 5. Auflage viele Jahre mit herausfordernden Änderungen ins Land gezogen. Die jetzigen Herausgeber haben sich der Erstellung der neuen Texte über die vergangenen Jahre gewidmet. Das Werk hat in allen Anteilen eine grundlegende Änderung erfahren.

Die Darstellung enthält für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln sowohl die Vorgaben der Richtlinie 2001/20/EG, da sie noch für den Übergang gültig sind, als auch die neuen Vorgaben gemäß der Verordnung (EU) 536/2014 (CTR).

Für klinische Prüfungen im Bereich Medizinprodukte werden nur die Bestimmungen der Verordnung (EU) 2017/745 (MDR) und, verkürzt, der Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika (IVDR) dargestellt, da diese ohne Übergangsfristen angewendet werden müssen. Die ausführliche Darstellung der Vorgaben nach IVDR bleibt einer zukünftigen Erweiterung vorbehalten.

Die vorliegende 5. Auflage vereinigt als Autoren Kenner der jeweiligen Materie ihrer Kapitel. Es ist nicht leicht, bei sich kontinuierlich verändernden Vorgaben und deren erst entstehenden Interpretation solche Texte so zu verfassen, dass der Leser sie einerseits ohne weitergehende historische Kenntnisse der Entwicklung der Anforderungen an die Durchführung

klinischer Prüfungen nutzen kann und gleichzeitig die Richtigkeit und Aktualität garantiert wird. Für aktuelle Neuerungen in der Wissenschaft und vor allem der regulatorischen Vorgaben, die für klinische Prüfungen in Deutschland relevant sind, und ihrer Interpretation, wird seitens des Verlages ein Download-Bereich auf der Verlagswebseite eingerichtet, um die Aktualität des Werkes auch in Zukunft zu gewährleisten.

Auch dieser neu gestaltete Leitfaden möge dazu beitragen, dass die biomedizinische und klinische Forschung in Deutschland nach international akzeptierten GCP-, GLP- und GMP-Standards, medizinisch-methodologischen Anforderungen und aktuellen nationalen und EU-Regularien durchgeführt werden – und ihren internationalen Stellenwert behalten.

Als Herausgeber bedanken wir uns bei allen Autoren und sonstigen, auch immateriellen Beiträgern der 5. Auflage. Ohne ihre Geduld, schon erarbeitete Texte erneut aktualisieren zu müssen, hätte sie nicht erscheinen können.

Nicht zuletzt wollen wir unseres während der Vorbereitung verstorbenen Mitherausgebers Christian Hinz gedenken. Wir haben seine Mitarbeit und Fachkenntnis sowie die Diskussionen mit ihm sehr vermisst.

Offenbach und Tübingen
im Winter 2023

*Barbara Sickmüller und
Christoph H. Gleiter*

Inhalt

Vorwort	5
Teil A Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln	33
A.1 Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln, <i>B. Sickmüller</i>	34
A.1.1 Zulassungs-/Registrierungsverfahren in der Europäischen Union (EU)	34
A.1.1.1 Rechtliche Vorgaben – EU/national	34
A.1.1.2 Anforderungen an die Unterlagen – Nutzen-Risiko-Bewertung	35
A.1.1.2.1 Nutzen-Risiko-Bewertung	35
A.1.1.2.2 Anforderungen an die vorzulegenden Unterlagen	35
A.1.1.2.3 Produktspezifische Regelungen	35
A.1.1.3 Zentralisiertes Zulassungsverfahren	37
A.1.1.3.1 Verfahren bei der EMA/CHMP	37
A.1.1.3.2 European Public Assessment Report (EPAR)	38
A.1.1.3.3 Arzneimittel für das zentralisierte Zulassungsverfahren	38
A.1.1.3.4 PRIME-Programm der EMA	39
A.1.1.3.5 Rolling-Review-Verfahren	39
A.1.1.3.6 Compassionate Use – Arzneimittel-Härtefallprogramm	40
A.1.1.4 Nationale Zulassungsverfahren	41
A.1.1.4.1 DCP-/MRP-Verfahrensarten und Durchführung der Verfahren	41
A.1.1.4.2 Referral-Verfahren zur Klärung	42
A.1.1.4.3 Repeat-Use Procedure (RUP)	42
A.1.1.5 EU-Regelungen für nationale Registrierungsverfahren	42
A.1.1.5.1 Homöopathische Arzneimittel – Registrierungsverfahren	42
A.1.1.5.2 Traditionelle pflanzliche Arzneimittel – Registrierungsverfahren	42
A.1.1.6 Europäische Regelungen für spezielle Arzneimittelgruppen	43
A.1.1.6.1 Arzneimittel für seltene Erkrankungen – Orphan Medicinal Products (Orphan-Arzneimittel)	43
A.1.1.6.2 Ausweisung als Arzneimittel für seltene Erkrankungen – Auswirkungen auf die frühe Nutzenbewertung gem. AMNOG	44
A.1.1.6.3 Verordnung für Kinderarzneimittel	44
A.1.1.6.4 Regelungen für Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP)	45
A.1.1.7 Anforderungen an die Produktinformationen	46
A.1.1.7.1 Zusammenfassung der Produktmerkmale (SmPC)/Fachinformation	46
A.1.1.7.2 Packungsbeilage	46
A.1.1.8 Health Technology Assessment (HTA) – Auswirkungen auf das Design klinischer Prüfungen von Arzneimitteln	46
A.1.1.8.1 Aktuelle Auswirkungen von HTA-Anforderungen	46

A.1.1.8.2	Europäische HTA-Verordnung in Kraft getreten	47
A.1.1.8.3	Joint Clinical Assessments (JCA) durch die Coordination Group (CG)	47
A.1.1.8.4	Joint Scientific Consultation (JSC)	48
A.1.1.8.5	Anforderungen an das Dossier für den Vergleich mit einer oder mehreren anderen Gesundheitstechnologien oder bestehenden Verfahren	48
A.1.1.8.6	Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika	49
A.1.1.8.7	Zukünftig hohe Bedeutung für die Arzneimittelentwicklung	49
A.1.2	EU-Anforderungen zur Wirksamkeit und Sicherheit/Unbedenklichkeit	49
A.1.2.1	Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG	49
A.1.2.2	EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union	50
A.1.2.3	Wissenschaftliche Leitlinien der EU	50
A.1.2.4	ICH-Leitlinien	50
A.1.2.5	Wissenschaftliche Beratung – Scientific Advice bei EMA und nationalen Behörden	51
A.1.2.6	Common Technical Document (CTD) – einheitliches Antragsdossier für Zulassungen	52
A.1.3	Beleg der Wirksamkeit im Zulassungsantrag: EU- und ICH-Anforderungen an kontrollierte klinische Prüfungen	53
A.1.4	Pharmakologie und Toxikologie: EU-Anforderungen an nichtklinische Studien	53
A.1.4.1	Pharmakologie und Sicherheitspharmakologie	54
A.1.4.2	Pharmakokinetik und Toxikokinetik	55
A.1.4.3	Toxikologie	56
A.1.4.3.1	Toxizität bei einmaliger Verabreichung: ICH-Leitlinie „Single dose toxicity“ zurückgezogen	56
A.1.4.3.2	Toxizität bei mehrmaliger Verabreichung	57
A.1.4.3.3	Genotoxizität	57
A.1.4.3.4	Karzinogenität	58
A.1.4.3.5	Reproduktions-/Entwicklungstoxizität und juvenile Toxizität	58
A.1.4.3.6	Lokale Verträglichkeit	59
A.1.4.3.7	Immunotoxizität	60
A.1.4.4	Nichtklinische Entwicklung (Non-clinical Development)	60
A.1.4.4.1	ICH-Leitlinie M3(R2)	60
A.1.4.4.2	Beginn klinischer Prüfungen: Empfohlene Dauer von Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe	60
A.1.4.4.3	Beginn klinischer Prüfungen: Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	62
A.1.4.4.4	Nichtklinische Entwicklung: weitere Leitlinien	62
A.1.4.4.5	ICH-Leitlinie M3(R2) – Frühe exploratorische klinische Prüfungen/Mikrodosierung	63
A.2	Änderungen unter Verordnung (EU) 536/2014 und AMG, C. H. Gleiter, B. Sickmüller	67
A.2.1	Änderungen durch die Verordnung (EU) 536/2014	67

A.2.2	Inhalt der Verordnung (EU) 536/2014 – Übersicht	69
A.2.2.1	Begriffsbestimmungen (Art. 2 Verordnung (EU) 536/2014)	69
A.2.2.2	Verfahren zur Genehmigung (Kap. II, Art. 5–14 Verordnung (EU) 536/2014)	70
A.2.3	Umsetzung der Änderungen durch das 4. AMG-Änderungsgesetz	75
A.2.3.1	Außerkräfttreten der GCP-Verordnung	76
A.2.3.2	Teilnahme von Ethik-Kommissionen am Genehmigungsverfahren	76
A.2.3.3	Pilotprojekt der Bundesoberbehörden	77
A.2.3.4	Freiwilliges Harmonisierungsverfahren (VHP/VHP-Plus)	77
A.2.4	Wesentliche Klarstellungen nach Redaktionsschluß der vorliegenden Ausgabe	78
A.2.4.1	Extended EudraVigilance medicinal product dictionary (XEVMPPD)	78
A.2.4.2	Bewertung von SUSAR-Meldungen durch die Behörden	78
A.2.4.3	Zugelassene Hilfspräparate unterliegen in Deutschland weiterhin der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)	78
A.2.4.4	Gebühren für Inspektionen	79
A.3	Nach der Zulassung: Unbedenklichkeitsstudien (PASS) und Wirksamkeitsstudien (PAES), <i>B. Sickmüller</i>	82
A.3.1	Einführung	82
A.3.2	Unbedenklichkeitsstudien (PASS)/Wirksamkeitsstudien (PAES) nach der Zulassung – gesetzliche Grundlagen für behördliche Auflagen	82
A.3.2.1	PASS	82
A.3.2.2	PAES	83
A.3.3	EU: Nichtinterventionelle Studie (NIS) in Abgrenzung zur klinischen Prüfung	84
A.3.3.1	NIS – Definition	84
A.3.3.2	Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung – Anforderungen	84
A.3.3.3	NIS – Retrospektive oder prospektive Datenerhebung	85
A.3.4	AMG – Anforderungen an Beginn, Durchführung und Berichterstattung von PASS/PAES	85
A.3.4.1	AMG – Anforderungen an Beginn und von PASS/PAES	85
A.3.4.2	NIS-PASS – Behördliche Informations- bzw. Genehmigungspflichten	87
A.3.4.3	Anwendungsbeobachtungen	87
A.4	Regulatorische Voraussetzungen für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln unter Richtlinie 2001/20/EG, <i>C. H. Gleiter</i>	89
A.4.1	Einordnung des Prüfprodukts: Abgrenzung (Medizinprodukte, Lebensmittel, Nahrungsergänzungsmittel)	89
A.4.2	Regulatorische Voraussetzungen	89
A.4.3	Genehmigung von klinischen Prüfungen	90
A.4.4	Verkürzte 14-tägige Bearbeitungsfrist	91
A.4.5	Explizites Genehmigungsverfahren	91

A.4.6	Elektronische Einreichung über die Common European Submission Platform (CESP)	91
A.4.7	Zustimmende Bewertung von klinischen Prüfungen	92
A.4.8	Gebühren, sonstige Genehmigungserfordernisse	92
A.4.9	Empfehlungen des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e. V. (AKEK)	92
A.5	Spezielle Arzneimittel	94
A.5.1	Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP), <i>V. Methner</i>	94
A.5.1.1	ATMP – Einordnung und Abgrenzung zu Stammzelltherapien und Gewebezubereitungen	94
A.5.1.2	ATMP-Zulassung	97
A.5.1.2.1	Nationale Sondervorschriften zum Inverkehrbringen bzw. der ärztlichen Anwendung von ATMP	98
A.5.1.3	Besondere Anforderungen an die klinische Prüfung von ATMP	98
A.5.1.3.1	Rechtliche Voraussetzungen	98
A.5.1.3.2	Gute Herstellungspraxis für ATMP	99
A.5.1.3.3	Gute Klinische Praxis für ATMP	101
A.5.1.4	Spezielle Leitlinien für ATMP	106
A.5.2	Arzneimittel für Kinder, Arzneimittel für seltene Erkrankungen und personalisierte Medizin, <i>B. Sträter</i>	109
A.5.2.1	Einleitung	109
A.5.2.2	Revision des europäischen Arzneimittelrechts – Änderung der EU-rechtlichen Grundlagen für Kinder- und Orphan-Arzneimittel	110
A.5.2.3	Verordnung der EU über Kinderarzneimittel – Bedeutung für die Entwicklung neuer und die Weiterentwicklung bekannter Arzneimittel	111
A.5.2.3.1	Entstehungsgeschichte	111
A.5.2.3.2	Off-Label Use – Ursachen	111
A.5.2.3.3	Ursachen für die Forschungsdefizite	112
A.5.2.4	Aufbau und Struktur der Verordnung für Kinderarzneimittel (EG) 1901/2006	113
A.5.2.4.1	Regelungsbedarf	113
A.5.2.4.2	Konzept der EU-Verordnung für Kinderarzneimittel	114
A.5.2.4.3	Publikation von klinischen Prüfungen	114
A.5.2.5	PIP-Anforderungen: Konsequenzen für die Zulassung bei Erwachsenen nach Art. 7 und 8 Kinderarzneimittelverordnung – Welche Arzneimittel sind betroffen?	115
A.5.2.5.1	Ausnahmen für einen PIP	115
A.5.2.5.2	Ausnahmen nach Art. 11 (Waiver) und Art. 20 (Deferral) der Kinderarzneimittelverordnung	116
A.5.2.6	Pädiatrisches Prüfkonzept – Bedeutung der PIP-Guideline der EU	116
A.5.2.6.1	Prüfkonzept – Inhalt, Änderung und Umsetzung	116
A.5.2.6.2	Art der Erkrankungen	117
A.5.2.6.3	Medizinische, ethische und rechtliche Anforderungen	117
A.5.2.7	Genehmigung durch das PDCO – Verfahrensablauf	118

A.5.2.7.1	Verfahren zur Genehmigung des PIP	118
A.5.2.7.2	Änderung des PIP	119
A.5.2.8	PIP-Compliance – Bedeutung und Anforderungen	119
A.5.2.9	Anforderungen des EU-Rechts für klinische Prüfungen – Interaktion mit dem Prüfkonzept	120
A.5.2.9.1	Genehmigte Prüfkonzepte Bindungswirkung	120
A.5.2.10	Arzneimittel für seltene Leiden – Situation in der EU	121
A.5.2.10.1	Einleitung	121
A.5.2.10.2	Interaktionen zwischen „Orphan Medicinal Products“ und pädiatrischen Arzneimitteln	122
A.5.2.11	Konzept der EU-Verordnung – Zwang zur Forschung und Anreizsysteme	123
A.5.2.11.1	Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden nach VO (EG) 141/2000 – epidemiologische und ökonomische Kriterien	123
A.5.2.11.2	Weitere Anreize der Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden	124
A.5.2.12	Bedeutung des Konzepts der personalisierten Medizin für Orphan-Arzneimittel	124
A.5.2.12.1	Voraussetzungen für die Zulassung eines Arzneimittels in der personalisierten Medizin	125
A.5.2.13	Fazit – Arzneimittel der personalisierten Medizin als Orphan-Arzneimittel	128
A.5.2.14	Personalisierte Medizin im Bereich der Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) gemäß Verordnung (EG) Nr. 1394/2007	129
A.5.3	Phytopharmaka einschl. traditioneller pflanzlicher Arzneimittel, <i>S. Köhler</i>	132
A.5.3.1	Einführung	132
A.5.3.1.1	Definition von Phytopharmaka	132
A.5.3.1.2	Anforderungen an die Zulassung bzw. Registrierung von Phytopharmaka in Deutschland und der EU	133
A.5.3.2	Klinische Prüfungen mit Phytopharmaka	136
A.5.3.2.1	Besonderheiten bei der Planung und Durchführung von klinischen Prüfungen	136
A.5.3.2.2	Qualifikation der Prüfer	137
A.5.3.2.3	Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung	137
A.5.3.3	Sonstige Besonderheiten	138
A.5.3.3.1	Implikationen der Regelungen nach Sozialgesetzbuch Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherungen (SGB V)	138
A.5.3.3.2	Folgen der Regeln zur Biodiversität – Nagoya-Protokoll	138
A.5.4	Homöopathische Arzneimittel, <i>P. Klement</i>	140
A.5.4.1	Einführung in die Homöopathie	140
A.5.4.1.1	Definition homöopathischer Arzneimittel	140
A.5.4.1.2	Zulassung und Registrierung homöopathischer Arzneimittel in Deutschland	140
A.5.4.1.3	Homöopathische Therapie – Kurzeinführung	140
A.5.4.2	Klinische Prüfungen mit homöopathischen Arzneimitteln	141

A.5.4.2.1	Homöopathische Arzneimittelprüfung an Gesunden	141
A.5.4.2.2	Studiendesigns für therapeutische klinische Prüfungen	142
A.5.4.2.3	Besonderheiten bei der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen	143
A.5.4.2.4	Ergebnispräsentation	145
A.6	Prüfpräparate	147
A.6.1	Herstellung, Prüfung und Freigabe klinischer Prüfearzneimittel aus Sponsorsicht, <i>K. Thaele, A. Zobel, S. Zietze</i>	147
A.6.1.1	Rechtliche Grundlagen	147
A.6.1.1.1	Übereinstimmung des Prüfearzneimittels mit der Genehmigung für eine klinische Prüfung	148
A.6.1.1.2	Qualitätsmanagementsystem/Herstellungs- und Einfuhrerlaubnis	149
A.6.1.1.3	Produktspezifikation – Product Specification File	149
A.6.1.1.4	Personal	150
A.6.1.1.5	Betriebsräume und Ausrüstung	150
A.6.1.1.6	Herstellung	150
A.6.1.1.7	Qualitätskontrolle	151
A.6.1.1.8	Rückstellmuster und Proben	151
A.6.1.1.9	Zuständigkeiten der Sachkundigen Person	151
A.6.1.1.10	Versand der klinischen Prüfpräparate – Zweistufiges Freigabeverfahren	152
A.6.1.1.11	Beanstandungen, Produktrückruf, Entblindung in Notfallsituationen	153
A.6.1.1.12	Zusammenarbeit zwischen Sponsor und Hersteller	153
A.6.1.2	Produktkategorien von Prüfearzneimitteln	153
A.6.1.3	Herstellung und Prüfung von Prüfearzneimitteln	154
A.6.1.4	Kennzeichnung, Verblindung und Randomisierung von Prüfearzneimitteln	155
A.6.1.5	Herausforderungen für die freigebende Sachkundige Person	157
A.6.1.5.1	Vor-Ort-Audits (On-Site Audits)	157
A.6.1.5.2	Quality Agreements – Verträge zur Abgrenzung der Verantwortung	158
A.6.1.5.3	Quality Oversight	158
A.6.1.5.4	Produktspezifische Kenntnisse	158
A.6.1.5.5	Qualified Person Declaration (QPD)	159
A.6.1.5.6	Zweistufiges Freigabeverfahren/Abgrenzung der Verantwortung Sponsor vs. QP	159
A.6.1.5.7	Referenzmuster	159
A.6.1.5.8	Regulatory Compliance bei der Chargenzertifizierung	160
A.6.1.6	Lagerung und Transport von Prüfearzneimitteln	160
A.6.1.7	Unterschiede bei der Auslegung der Anforderungen	161
A.6.2	Überwachende Behörde, <i>S. du Mont</i>	163
A.6.2.1	Essenzielle Dokumente (Investigator's Brochure und Pharmacy Manual)	163
A.6.2.1.1	Dossier zum Prüfpräparat	164

A.6.2.1.2	Investigator's Brochure (IB)	164
A.6.2.1.3	Weitere Unterlagen in der Prüfstelle – Pharmacy Manual	165
A.6.2.2	Schulung des Personals	165
A.6.2.3	Versand	165
A.6.2.4	Lagerung	166
A.6.2.5	Rekonstitution der Prüfpräparate	167
A.6.2.6	Drug Accountability	168
A.6.2.7	Rückgabe/Vernichtung	168
A.6.2.8	Kennzeichnung/Re-labelling	169
A.6.2.9	Verblindung/Entblindung im Notfall	170
A.7	Planung und Durchführung	171
A.7.1	Vulnerable Personen unter AMG, Richtlinie 2001/20/EG und VO (EU) 536/2024, C. H. Gleiter, B. Sickmüller, C. Hinze [†]	171
A.7.1.1	Vorgaben des deutschen Arzneimittelgesetzes für klinische Prüfungen an Minderjährigen	172
A.7.1.1.1	Allgemeine Voraussetzungen gem. § 40 AMG a. F.	172
A.7.1.1.2	Besondere Voraussetzungen gem. § 41 AMG a. F.	172
A.7.1.1.3	Wie ist der Belastungsgrad und die Risikoschwelle zu definieren?	173
A.7.1.2	Erwachsene nicht einwilligungsfähige Patienten	173
A.7.1.3	Weiterführende Betrachtungen	174
A.7.2	Pharmakovigilanz (PV)/Sicherheitsberichterstattung, M. Boos, B. Sickmüller	174
A.7.2.1	Einleitung	174
A.7.2.2	Definitionen und Terminologie	175
A.7.2.2.1	Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Arzneimittelwirkungen	175
A.7.2.2.2	Weitere Definitionen	177
A.7.2.3	Dokumentation unerwünschter Ereignisse in klinischen Prüfungen	178
A.7.2.4	Beurteilung von Schweregrad, Intensität, Kausalzusammenhang und Bekanntheitsgrad	178
A.7.2.4.1	Schweregrad (Seriousness)	178
A.7.2.4.2	Intensität (Severity)	179
A.7.2.4.3	Kausalzusammenhang	179
A.7.2.4.4	Erwartete vs. unerwartete Nebenwirkungen	181
A.7.2.5	Meldepflichten für Prüfer und Sponsor	182
A.7.2.5.1	Europa/Deutschland	182
A.7.2.5.2	EudraVigilance-Datenbank	188
A.7.2.5.3	Entblindung	189
A.7.2.6	Jährlicher Sicherheitsbericht – Development Safety Update Report (DSUR)	190
A.7.2.7	Pharmakovigilanz-Informationen in der Prüferinformation	191
A.7.2.8	Risk Management Plan (RMP) – Relevanz für klinische Prüfungen	193
A.7.2.9	Regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (PSUR) – Relevanz für klinische Prüfungen	194

A.7.2.10	Qualifizierte Personen für die Pharmakovigilanz (EU QPPV/ Stufenplanbeauftragter) – Relevanz für klinische Prüfungen	194
A.7.2.10.1	European Qualified Person for Pharmacovigilance – EU QPPV	194
A.7.2.10.2	Stufenplanbeauftragter	194
A.7.2.10.3	Rapid Alert System (RAS) – Relevanz für Prüfpräparate	195
A.7.2.11	Audits – Relevanz für die PV in klinischen Prüfungen	196
A.7.2.12	GCP-Inspektionen – Relevanz für die PV in klinischen Prüfungen	197
A.7.2.12.1	Grundsätze in Deutschland und Europa	197
A.7.2.12.2	Gebühren	199
A.7.2.12.3	Transparenz	199
A.7.2.13	Sanktionen	199
A.7.3	Qualitätsmanagement, <i>B. Scholz</i>	202
A.7.3.1	Einleitung	202
A.7.3.2	Qualitätsmanagement	203
A.7.3.2.1	Qualitätssicherungssystem (QSS) – Quality Assurance Systems (QAS)	203
A.7.3.2.2	Aufgaben der Qualitätssicherungseinheit (QSE) – (Quality Assurance Unit (QAU))	204
A.7.3.2.3	Qualitätskontrolle	205
A.7.3.2.4	Monitoring – eine wichtige Kontrolle der Studienqualität	205
A.7.3.3	Qualitätsdokumente in klinischen Prüfungen	206
A.7.3.3.1	Das QM-Handbuch in der klinischen Prüfung	206
A.7.3.3.2	Das SOP-System in der klinischen Prüfung	206
A.7.3.3.3	Inhalte, Aufbau und Überarbeitung von SOPs	207
A.7.3.3.4	Implementierung und Steuerung der SOPs	207
A.7.3.4	Verantwortliche Funktionen im QM-System klinischer Prüfungen	208
A.7.3.4.1	QM-Aufgaben für den Sponsor	208
A.7.3.4.2	QM-Aufgaben für den Prüfarzt	208
A.7.3.4.3	QM-Aufgaben für den Monitor	209
A.7.3.5	Audits und Inspektionsvorbereitungen (Inspection Readiness)	209
A.7.3.5.1	Planung, Durchführung und Dokumentation von Audits	209
A.7.3.5.2	Audit-Methoden	210
A.7.3.5.3	Auditoren – unabhängig und kompetent	210
A.7.3.5.4	Risikoanalyse/Risk Assessment	211
A.7.3.5.5	Durchführung von Audits	211
A.7.3.5.6	Remote-Audits	212
A.7.3.5.7	Audit-Bericht	212
A.7.3.5.8	CAPA-Management	213
A.7.3.5.9	Audit-Ergebnisse	213
A.7.3.5.10	Vorbereitung von Inspektionen (Inspection Readiness)	213
A.7.3.6	Risikomanagement	215
A.7.3.7	Datenschutz	216
A.7.4	Planung aus Sponsorensicht, <i>F. Mihaescu, G. Schäfer</i>	217

A.7.4.1	Sponsor – Definition	218
A.7.4.2	Sponsor – Verantwortlichkeiten	218
A.7.4.3	Maßgebliche ICH-Guidelines für die klinische Studienplanung	223
A.7.4.4	Strategische Aspekte	224
A.7.4.5	Planungskomponenten	226
A.7.4.5.1	Allgemeine Planungsgrundlagen	226
A.7.4.5.2	Relevante Prozesse und Dokumentation	227
A.7.4.5.3	Planungsübersicht für klinische Prüfungen	233
A.7.5	Sponsor und CRO, <i>B. Goldberg, B. Merz-Nideröst</i>	238
A.7.5.1	Rechtliche Grundlagen zur Definition von Sponsor und CRO	238
A.7.5.1.1	Definition eines Sponsors	239
A.7.5.1.2	Definition einer CRO	241
A.7.5.2	Aufgaben und Verantwortlichkeiten von Sponsor und CRO	242
A.7.5.2.1	Sponsor – Aufgaben und Verantwortlichkeiten	242
A.7.5.2.2	CRO – Aufgaben und Verantwortlichkeiten	247
A.7.5.2.3	Vorgaben für die Übertragung von Aufgaben des Sponsors an eine/mehrere CROs	249
A.7.5.3	CRO-Auswahlkriterien	252
A.7.5.4	CRO-Auswahlprozess und Best Practices	253
A.7.5.5	Outsourcing-Modelle und ihre Definition	259
A.7.5.6	Zusammenarbeit von Sponsor und CRO: Best Practices	260
A.7.6	Prüfer und Prüfstelle, Einwilligung der Prüfungsteilnehmer, <i>R. F. Schlenk</i>	262
A.7.6.1	Einleitung	262
A.7.6.2	Rechtliche Grundlagen zur Definition Prüfer vs. Leiter der klinischen Prüfung (national/EU)	263
A.7.6.2.1	Anforderungen an den Prüfer (Richtlinie 2001/20/EG)	263
A.7.6.2.2	Anforderungen an den Prüfer (AMG a. F.)	263
A.7.6.2.3	Leiter der klinischen Prüfung, LKP (nur in Deutschland gem. AMG a. F.)	264
A.7.6.2.4	Clinical Trials Regulation (CTR) – VO (EU) 536/2014	264
A.7.6.3	Anforderungen an Prüfer und Prüfstelle	265
A.7.6.3.1	Qualifikation des Prüfers	265
A.7.6.3.2	Schulung des Prüfers über die mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken	266
A.7.6.3.3	Aufstellen der Prüfgruppe und Benennung des Stellvertreters	267
A.7.6.3.4	Regelmäßige Prüfung des Belastungsgrads und der Risikoschwelle	268
A.7.6.3.5	Eignung der Prüfstelle	269
A.7.6.4	Anzeige-, Dokumentations- und Mitteilungspflichten von Prüfern	269
A.7.6.4.1	Anzeige der klinischen Prüfung bei der zuständigen Landesbehörde	270
A.7.6.4.2	Anzeige der Beendigung bzw. Unterbrechung einer klinischen Prüfung	270
A.7.6.4.3	Übertragung der Anzeigepflicht auf den Sponsor	270

A.7.6.4.4	Unterrichtung des Sponsors bei Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	270
A.7.6.4.5	Unterrichtung des Sponsors über laut Prüfplan entscheidende unerwünschte Ereignisse und unerwartete klinisch-diagnostische Befunde	271
A.7.6.4.6	Meldung von Todesfällen an die zuständigen Ethik-Kommissionen, die zuständige Bundesoberbehörde sowie den Sponsor gem. GCP-V	271
A.7.6.4.7	Meldung von schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit nicht betroffener Personen bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln aus gentechnisch veränderten Organismen gem. GCP-V	271
A.7.6.5	Aufklärung und Einwilligung von an klinischen Prüfungen beteiligten Personen	271
A.7.6.5.1	Allgemeingültige Grundsätze	271
A.7.6.5.2	Aufklärung bei Fehlen ausreichender Deutschkenntnisse	272
A.7.6.5.3	Strukturierte Aufklärung gem. ICH-GCP	273
A.7.6.5.4	Empfohlene Darstellung der Häufigkeit von aufgetretenen Nebenwirkungen	274
A.7.6.5.5	Aufklärung über die Bestimmungen der Probanden-/ Patienten-Versicherung	274
A.7.6.5.6	Aufklärung über vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung	274
A.7.6.5.7	Unterzeichnung der Einwilligungserklärung – Prozessdokumentation	274
A.7.6.5.8	Datenschutzrechtliche Einwilligung im Rahmen der Einwilligung zu einer klinischen Prüfung	275
A.7.6.5.9	Erneute Einholung der Einwilligungserklärung bei Amendments	276
A.7.6.5.10	Honorierung der Teilnahme an einer klinischen Prüfung	276
A.7.6.5.11	Aufklärung und Einwilligung bei nicht einwilligungsfähigen Personen	277
A.7.6.5.12	Aufklärung und Einwilligung bei gebärfähigen Frauen	277
A.7.6.5.13	Aufklärung und Einwilligung bei Kindern und Jugendlichen (Minderjährigen)	278
A.7.6.6	Ärztliche Berufsordnung und Ethik-Kommissionen	279
A.7.6.7	Zusammenarbeit von Prüfer und Sponsor	281
A.7.6.8	Prüfer als Sponsoren „nichtkommerzieller“ klinischer Prüfungen	281
A.7.7	Studienabschlussbericht, R. Billiones, C. Fetzer	283
A.7.7.1	Zielsetzung des Studienabschlussberichts	283
A.7.7.2	Typen von Studienberichten	284
A.7.7.3	Struktur und Inhalt des CSR-Haupttextes	284
A.7.7.4	CSR-Anlagen	285
A.7.7.5	Unterzeichner des CSR	285
A.7.7.6	Veröffentlichung des CSR	285
A.7.7.7	Zusammenfassung der Ergebnisse klinischer Studien für medizinische Laien	286
A.7.7.8	Elektronische Vorlage und Einreichung von CSRs	286

A.7.7.8.1	Zeitliche Vorgaben zur Einreichung von CSRs	286
A.7.7.8.2	Funktionsübergreifendes Team zur CSR-Erstellung	286
A.7.8	GCP-Inspektion, <i>G. Schwarz</i>	293
A.7.8.1	Regulatorische Erwägungen zu Ziel und Zweck von GCP-Inspektionen	293
A.7.8.2	Begriffsdefinition	294
A.7.8.3	Europäische Rechtsvorschriften für GCP-Inspektionen	294
A.7.8.3.1	Gegenseitige Anerkennung von Inspektionsergebnissen	295
A.7.8.3.2	Qualifikation von Inspektoren	295
A.7.8.3.3	Unparteilichkeit von Inspektoren und Geheimhaltungspflicht	296
A.7.8.3.4	Harmonisierung der Inspektionsdurchführung	296
A.7.8.3.5	Inspektionszeitpunkte und Schwerpunkte	296
A.7.8.3.6	Bildung von Inspektionsteams	296
A.7.8.3.7	Koordinierende Rolle der EMA	297
A.7.8.3.8	Befugnisse von Inspektoren	297
A.7.8.3.9	GCP-Inspektionsberichte	297
A.7.8.4	Durchführung von GCP-Inspektionen	300
A.7.8.4.1	Nationale GCP-Inspektionen – Deutschland	300
A.7.8.4.2	Durch die EMA koordinierte, zulassungsbezogene GCP-Inspektionen	301
A.7.8.5	Maßnahmen des Sponsors und/oder der inspizierten Einrichtung	302
A.7.8.6	Maßnahmen der inspizierenden Behörden	302
A.7.8.7	Unterrichtungspflichten von Inspektoren	302
A.7.8.8	Internationale Zusammenarbeit bei GCP-Inspektionsaktivitäten	303
Teil B Klinische und sonstige Prüfungen mit Medizinprodukten			307
B.1	Voraussetzungen für klinische Prüfungen mit Medizinprodukten, <i>J. Plessl</i>	308
B.1.1	Einstufung des Produkts als Medizinprodukt	308
B.1.1.1	Abgrenzung zwischen Medizinprodukt und Arzneimittel	308
B.1.1.2	Pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung	309
B.1.2	Kombinationsprodukte	311
B.2	Konformitätsbewertung von Medizinprodukten, <i>C. Schübel</i>	313
B.2.1	Allgemeine und rechtliche Grundlagen	313
B.2.1.1	Harmonisierte Normen für den Nachweis der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen	313
B.2.1.2	Bedeutung der MDCG-Guidance-Dokumente im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens	315
B.2.1.3	Gemeinsame Spezifikationen nach MDR	315
B.2.1.4	Aufgaben der Benannten Stellen	315
B.2.1.5	Klinischen Daten nach MDR – Definition und Generierung	316
B.2.1.5.1	Äquivalenzverfahren zur Vermeidung bzw. Aufwandsreduzierung klinischer Prüfungen	316
B.2.1.5.2	Klinische Bewertung ohne klinische Daten	317
B.2.1.5.3	Klinische Bewertung	317

B.2.1.5.4	Plan der klinischen Bewertung	318
B.2.1.5.5	Klinischer Entwicklungsplan	318
B.2.1.5.6	Konformitätsbewertung und Zertifizierung durch die Benannten Stellen	319
B.2.1.5.7	Studien im Rahmen der Marktüberwachung	320
B.2.1.5.8	Sonstige klinische Prüfung	320
B.2.2	Medizinprodukte ohne CE-Kennzeichnung oder mit geändertem bestimmungsgemäßem Gebrauch	321
B.2.2.1	Allgemeine Anforderungen	321
B.2.2.1.1	Sicherheit und Leistung	321
B.2.2.1.2	Technische Dokumentation	323
B.2.2.2	Anforderungen an den Sponsor	323
B.2.2.3	Genehmigungsverfahren	324
B.2.2.4	Antragsunterlagen gem. Anhang XV Kap. II MDR	324
B.2.2.5	Antragstellung bei Behörden	324
B.2.2.5.1	Nationales Verfahren	325
B.2.2.6	Zustimmende Bewertung durch die Ethik-Kommission	327
B.2.2.7	Weitere Pflichten des Sponsors	327
B.2.2.8	Informationspflichten des Sponsors	327
B.2.2.9	Klinische Prüfungen in der Vermarktungsphase	328
B.2.3	Anforderungen an PMCF-Studien mit zertifizierten Medizinprodukten	329
B.2.4	Sonstige klinische Prüfungen	330
B.3	Medizinische Apps – Medical Device Software (MDSW), <i>N. Rämisch-Günther, U. Schriever, T. Sudhop, W. Lauer</i>	332
B.3.1	Einleitung	332
B.3.2	Apps/Software als Medical Device Software – Feststellung des rechtlichen Status	333
B.3.3	Medical Device Software – Klassifizierung	334
B.3.4	Medical Device Software in der klinischen Prüfung nach Medizinproduktrecht	336
B.3.4.1	Allgemeine Anmerkungen	336
B.3.4.2	Anforderungen an die Software vor Beginn der klinischen Prüfung	338
B.3.4.3	Antrag bei der Bundesoberbehörde – Dokumentenerstellung	338
B.3.5	Medizinische Apps – Software in klinischen Prüfungen nach Arzneimittelrecht	340
B.3.5.1	Allgemeine Anmerkungen	340
B.3.5.2	Sicherstellung der Vertraulichkeit von Patienteninformationen	340
B.3.5.3	Datenübertragung	341
B.3.5.4	Frameworks	341
B.3.5.5	Electronic Informed Consent (eConsent)	342
B.3.5.6	Datenintegrität	342
B.3.5.7	Validierung	342
B.3.5.8	Kontrollierbarkeit der Systeme durch Monitore, Auditoren und Behörden	343

B.4	Prüfprodukte	345
B.4.1	Sponsor: Prüfprodukt Medizinprodukt (gem. MDR) und In-vitro-Diagnostikum (gem. IVDR), <i>K. Schulze-Forster, S. Zietze, K. Thaele</i>	345
B.4.1.1	Rechtliche Rahmenbedingungen für Medizinprodukte (gem. MDR) und In-vitro-Diagnostika	345
B.4.1.2	Prüfprodukte: Definitionen und Anforderungen gem. MDR	346
B.4.1.2.1	Definitionen	346
B.4.1.2.2	Prüfprodukte: Anforderungen gem. MDR und DIN-ISO-Normen	347
B.4.1.2.3	Entwicklungsphase	347
B.4.1.2.4	Herstellung von klinischen Prüfprodukten	348
B.4.1.2.5	Für die Einhaltung der Regulierungsvorschriften verantwortliche Person	349
B.4.1.2.6	Kennzeichnung	350
B.4.1.2.7	Lagerung und Transport	351
B.4.1.2.8	Dokumentation	351
B.4.1.3	Produkte für Leistungsstudien von In-vitro-Diagnostika (IVD): Definitionen und Anforderungen gem. IVDR	351
B.4.1.3.1	Definitionen	352
B.4.1.3.2	Produkte für Leistungsstudien	352
B.4.1.3.3	Entwicklungsphase	352
B.4.1.3.4	Produktion von Produkten für Leistungsstudien	353
B.4.1.3.5	Für die Einhaltung der Regulierungsvorschriften verantwortliche Person	353
B.4.1.3.6	Kennzeichnung	353
B.4.1.3.7	Lagerung und Transport	354
B.4.1.3.8	Dokumentation	355
B.4.2	Überwachende Behörde, <i>A. Giebler</i>	356
B.4.2.1	Allgemeines	356
B.4.2.2	Dokumente und Schulung des Personals	356
B.4.2.3	Verwendungsnachweis für das Prüfprodukt	357
B.4.2.4	Kennzeichnung	358
B.4.2.5	Lagerung/Zugang	359
B.4.2.6	In-vitro-Diagnostika	359
B.5	Planung und Durchführung	360
B.5.1	Vulnerable Personen, <i>C. Schübel</i>	360
B.5.1.1	Definition	360
B.5.1.2	Nicht einwilligungsfähige Prüfungsteilnehmer	360
B.5.1.3	Klinische Prüfungen mit Minderjährigen	361
B.5.1.4	Klinische Prüfungen mit schwangeren oder stillenden Frauen	361
B.5.1.5	Klinische Prüfungen in Notfallsituationen	362
B.5.2	Vigilanz für Medizinprodukte, <i>C. Schübel</i>	363
B.5.2.1	Definitionen	363
B.5.2.2	Vigilanz für nicht zertifizierte Medizinprodukte	364
B.5.2.3	Vigilanz für Medizinprodukte im Rahmen von PMCF-Studien	365

	B.5.2.4	Vigilanz im Rahmen „sonstiger klinischer Prüfungen“	366
B.5.3		Qualitätsmanagement, <i>J. Peters</i>	367
	B.5.3.1	Einleitung	367
	B.5.3.2	Qualitätsmanagementsystem (QMS) und QM-Prozesse	367
	B.5.3.3	Allgemeine Anforderungen an ein Qualitätsmanagementsystem (QMS)	369
	B.5.3.4	Verfahrensweisungen, Standard Operating Procedures (SOPs)	369
	B.5.3.5	Allgemeine Anforderungen an die Dokumentation	370
	B.5.3.6	Archivierung von Dokumenten für das QMS/Schutz persönlicher Daten	370
	B.5.3.7	Sponsor: Managementrolle	371
	B.5.3.8	Entwicklungsprozesse von Medizinprodukten	371
	B.5.3.9	Überprüfung des QMS durch Benannte Stellen	372
	B.5.3.10	Audits – veranlasst durch den Sponsor	372
	B.5.3.11	Datenanalyse zur Eignung des QMS	373
B.5.4		Planung aus Sponsorsicht, <i>E. v. Kleist</i>	374
	B.5.4.1	Klinische Prüfung und sonstige klinische Prüfung	374
	B.5.4.2	Klinische Bewertung und klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen	375
	B.5.4.2.1	Klinische Bewertung	375
	B.5.4.2.2	Plan für die klinische Bewertung	375
	B.5.4.3	Grundlagen der Planung	377
	B.5.4.3.1	Regularien und Leitlinien	377
	B.5.4.3.2	Anforderungen an das Design	377
	B.5.4.4	Planung einer klinischen Prüfung mit Medizinprodukten	385
	B.5.4.4.1	Grundsätzliche Anforderungen	385
	B.5.4.4.2	Studiendokumente	387
	B.5.4.4.3	Monitoringplan	392
	B.5.4.4.4	Risikomanagement	392
	B.5.4.4.5	Auswahl der Prüfstellen und Verträge	393
	B.5.4.4.6	Einbeziehung von Auftragsforschungsunternehmen (Contract Research Organisation, CRO)	394
	B.5.4.4.7	Daten-Monitoring-Komitee (Data Monitoring Committee, DMC)	394
	B.5.4.4.8	Versicherung	395
	B.5.4.4.9	Prüfprodukt	395
	B.5.4.4.10	Weitere Planungsschritte	396
	B.5.4.5	Antragstellung	396
	B.5.4.5.1	Vorzulegende Unterlagen	396
	B.5.4.5.2	Antragstellung und Antragsverfahren	398
	B.5.4.5.3	Klinische Prüfungen mit einem Medizinprodukt, das bereits die CE-Kennzeichnung trägt	399
	B.5.4.5.4	Sonstige klinische Prüfungen	400
B.5.5		Durchführung aus Sponsorsicht und Sicht der CRO, <i>E. v. Kleist</i>	401
	B.5.5.1	Beginn einer klinischen Prüfung – Voraussetzungen	401

B.5.5.1.1	Klinische Prüfung zum Nachweis der Konformität	401
B.5.5.1.2	Sonstige klinische Prüfungen	402
B.5.5.2	Maßnahmen während der Durchführung einer klinischen Prüfung	403
B.5.5.2.1	Übersicht	403
B.5.5.2.2	Initiierung	404
B.5.5.2.3	Datenerhebung, Datenschutz	404
B.5.5.2.4	Unerwünschte Ereignisse	405
B.5.5.2.5	Risikomanagement, Korrekturmaßnahmen	407
B.5.5.2.6	Monitoring	408
B.5.5.2.7	Verfahren bei wesentlichen Änderungen	408
B.5.5.2.8	Organisation von Treffen	411
B.5.5.2.9	Durchführung von Audits	411
B.5.5.2.10	Weitere Aktivitäten während der klinischen Prüfung	412
B.5.5.2.11	Dokumentation der klinischen Prüfung	412
B.5.5.3	Beendigung einer klinischen Prüfung	412
B.5.5.3.1	Vorzeitige Beendigung oder vorübergehende Unterbrechung	412
B.5.5.3.2	Reguläre Beendigung der klinischen Prüfung	413
B.5.6	Prüfer und Prüfstellen, <i>A. Röthler</i>	414
B.5.6.1	Begrifflichkeiten für Prüfer und Prüfstelle	415
B.5.6.1.1	Prüfer	415
B.5.6.1.2	Prüfstelle	415
B.5.6.2	Qualifikationsanforderungen	416
B.5.6.2.1	Allgemeine Qualifikationsanforderungen an Prüfer	416
B.5.6.2.2	Besondere Anforderungen an die Qualifikation des Leiters der klinischen Prüfung (LKP)	418
B.5.6.2.3	Qualifikationsanforderungen an sonstige Mitarbeiter einer klinischen Prüfung	418
B.5.6.2.4	Anforderungen an die Eignung von Prüfstellen	418
B.5.6.3	Aufgaben der Prüfer	419
B.5.6.3.1	Verantwortlichkeiten des Leiters der klinischen Prüfung (LKP)	420
B.5.6.3.2	Verantwortlichkeiten des Hauptprüfers	420
B.5.6.3.3	Pflichten des Prüfers oder Hauptprüfers	421
B.5.6.4	Anforderungen an Prüfer und Prüfstellen bei klinischen Prüfungen nach dem Inverkehrbringen	431
B.5.6.5	Anforderungen an Prüfer und Prüfstellen bei sonstigen klinischen Prüfungen	432
B.5.6.6	Anforderungen an klinische Leistungsstudien mit In-vitro-Diagnostika (IVD), <i>J. Hain, M. Schuhmacher</i>	433
B.5.6.6.1	Definition des Begriffs Prüfers nach IVDR	433
B.5.6.6.2	Allgemeine Qualifikationsanforderungen an Prüfer, Hauptprüfer, Leiter der klinischen Prüfung und sonstige Mitarbeiter	433
B.5.6.6.3	Anforderungen an die Eignung von Prüfstellen für klinische Leistungsstudien mit IVD	434

B.5.6.6.4	Aufgaben Prüfer/Hauptprüfer bei der Durchführung klinischer Leistungsstudien mit IVD	434
B.5.6.6.5	Kommunikation mit der Ethik-Kommission	435
B.5.6.6.6	Einholen der „Einwilligung nach Aufklärung“	435
B.5.6.6.7	Regelung der Einwilligung nach Aufklärung in besonderen Fällen	437
B.5.6.6.8	IVD-Studien mit klinischen Restproben und archivierten Proben	438
B.5.7	Studienabschlussbericht, <i>C. Frumento, Deutsche Übersetzung C. Fetzer</i>	441
B.5.7.1	Einleitung	441
B.5.7.2	Bericht über die klinische Prüfung (Clinical Investigation Report, CIR)	442
B.5.7.2.1	Fristen für CIR-Einreichungen	442
B.5.7.2.2	Weitere Anforderungen an CIR-Einreichungen	443
B.5.7.2.3	Inhalt eines CIR	443
B.5.7.2.4	Häufige Probleme bei der Erstellung eines CIR	445
B.5.8	Inspektion, <i>A. Gießler</i>	449
B.5.8.1	EU	449
B.5.8.2	Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission	450
B.5.8.3	Zuständige Behörde	450
B.5.8.3.1	Gesetzliche Grundlagen der Überwachung	450
B.5.8.3.2	Durchführung einer Inspektion	451
B.5.8.3.3	Mängel und Maßnahmen	453
B.6	In-vitro-Diagnostika, <i>F. Spitzenberger</i>	455
B.6.1	Regulatorische Rahmenbedingungen in der EU	455
B.6.2	Geltungsbereich der IVDR	456
B.6.3	Klassifizierungsfragen	457
B.6.4	Konformitätsbewertungsverfahren	459
B.6.4.1	Allgemeine Anforderungen	459
B.6.4.2	Spezifika der Konformitätsbewertungsverfahren	460
B.6.4.3	Normen und gemeinsame Spezifikationen	461
B.6.4.4	Benannte Stellen und EU-Referenzlaboratorien	461
B.6.4.5	IVD aus Eigenherstellung: Anforderungen an medizinische Laboratorien	462
B.6.5	Transparenz und Rückverfolgbarkeit: Produktkennzeichnung und -registrierung, EUDAMED	463
B.6.6	Leistungsbewertung und klinischer Nachweis für In-vitro-Diagnostika	464
B.6.7	Nationale Regelungen und Übergangszeit	465
B.6.7.1	Besonderheiten für Leistungsstudien von IVD nach den alten Regelungen des MPG und MPKPV	465
B.6.7.2	MPEUAnpG und MPDG	466
B.6.8	Corona-Regelungen der EU im Bereich IVD	467
B.6.9	Implementierung der IVDR	467

Teil C	Dokumente und Prozesse	471
C.1	Biometrische Studienplanung, <i>A. Koch, O. Böhm</i>	472
C.1.1	Entwicklung des Studienkonzepts	472
C.1.2	Ausarbeitung des Prüfplans	473
C.1.3	Studienziele/formaler Wirksamkeitsnachweis	476
C.1.4	Auswahl und Begründung der Kontrollgruppe	477
C.1.5	Randomisierung und Stratifizierung	478
C.1.6	Verblindung der Studienintervention	481
C.1.7	Endpunkte	483
C.1.7.1	Primäre und sekundäre Endpunkte	483
C.1.7.2	Zur Auswahl von primären Zielvariablen in therapeutischen Studien	484
C.1.7.3	Zusammengesetzte Endpunkte (Composite Endpoints)	485
C.1.7.4	Surrogatparameter, Surrogatendpunkte, Biomarker	486
C.1.7.5	Beurteilungsskalen und Score-Systeme	487
C.1.8	Fallzahlplanung	488
C.1.9	Spezielle Studiendesigns	490
C.1.9.1	Studien zur Untersuchung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung	490
C.1.9.2	Cross-over-Design/Change-over-Design	490
C.1.9.3	Faktorielles Design	491
C.1.9.4	Enrichment Design und Randomized Withdrawal Design	492
C.1.9.5	Randomisierung vs. verzögerten Start	492
C.1.9.6	Add-on Design	492
C.1.9.7	Prospektive vergleichende nicht randomisierte Studie	493
C.1.9.8	Einarmsige Studie, historisch/extern kontrollierte Studie	493
C.1.9.9	Studiendesigns mit Zwischenauswertungen	495
C.1.10	Methodische Guidelines im Bereich Studienplanung	495
C.1.10.1	ICH E9 – Statistical Principles for Clinical Trials	497
C.1.10.2	Points to consider on switching between superiority and non-inferiority	498
C.1.10.3	Points to consider on multiplicity issues in clinical trials	499
C.1.10.4	Points to consider on missing data	500
C.1.10.5	Points to consider on applications with 1. Meta-Analyses and 2. One Pivotal Study	502
C.1.10.6	Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design	503
C.1.11	Bewertung eines therapeutischen Zusatznutzens	505
C.1.11.1	Arzneimittel	505
C.1.11.2	Medizinprodukte hoher Risikoklasse: Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden	506
C.1.11.3	Separate Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens	507
C.2	Trial Master File, <i>D. Rescheleit</i>	510
C.2.1	Rechtliche Grundlagen	510
C.2.2	Sponsor, CRO, Prüfer – Verantwortung und Aufgaben	511

C.2.3	Elektronischer TMF, Papier-TMF, Hybrid	513
C.2.3.1	TMF – Set-up und Struktur	513
C.2.3.2	eTMF-Systeme	514
C.2.3.3	Management von Dokumenten im eTMF	516
C.2.3.4	Archivierung	516
C.2.3.4.1	Archivierungsfristen	519
C.3	Klinisches Datenmanagement, <i>J. Atarodi, I. Strehlau</i>	521
C.3.1	Regulatorische Definitionen und Anforderungen	522
C.3.2	Prozesse und zeitliche Abläufe im Datenmanagement (DM)	525
C.3.3	Internationale Standards für Datenerfassung und -Austausch (CDISC)	527
C.3.4	Projektmanagement im Klinischen Datenmanagement	528
C.3.4.1	Auswahl klinischer Datenmanagementsysteme	529
C.3.4.2	Datenmanagementplan	530
C.3.4.3	Entwicklung des CRF und der klinischen Datenbank	531
C.3.4.4	Revision des Prüfplans und Auswirkung auf die klinische Datenbank	533
C.3.4.5	Management externer Daten	533
C.3.4.6	Training, Systemzugang, Ausfüllhilfe und Unterstützung der Anwender im Verlauf	533
C.3.4.7	Statusberichte und Metriken	534
C.3.4.8	Abgleich der Sicherheitsdaten	535
C.3.4.9	Bereinigung der Daten	535
C.3.4.9.1	Kodierung Medizinischer Begriffe – MedDRA/WHODrug Global	536
C.3.4.9.2	Abweichungen vom Prüfplan	537
C.3.5	Qualitätskontrollen im Rahmen der Qualitätssicherung	537
C.3.5.1	Schließen der Datenbank	538
C.3.5.2	Transfer der Daten	538
C.3.5.3	Archivierung der klinischen Daten	539
C.3.6	Unterstützung des Studienteams durch das Datenmanagement	539
C.4	Validierung von computergestützten Systemen, <i>M. Schwabedissen, F. Henrichmann, J. Gebhardt, O. Herrmann</i>	541
C.4.1	Validierung als Teilbereich des Qualitätsmanagements	541
C.4.1.1	Validierung als angewendetes Qualitätsmanagement – Plan-Do-Check-Act	541
C.4.1.2	Regulatorischer Kontext	542
C.4.1.3	Definitionen und relevante Rollen	542
C.4.1.3.1	Validierung als Verantwortung des Sponsors (oder seines Delegierten)	542
C.4.1.3.2	Rolle des Prozesseigners	544
C.4.1.3.3	Rolle des Systemeigners	544
C.4.1.3.4	Rolle des Lieferanten im Kontext des computergestützten Systems	544
C.4.1.3.5	Rolle der Quality Assurance (QA)	545
C.4.1.3.6	Rollenverteilung – Beispiele	545

C.4.2	Validierungsprojekt zur Erlangung eines „validierten“ Status	548
C.4.2.1	Planung – Prozessmodell, Layer-Modell	548
C.4.2.2	Durchführung	549
C.4.2.3	Berichterstellung/Reporting	549
C.4.2.4	Inklusion der Validierungsdokumentation in den TMF einer klinischen Prüfung	550
C.4.3	Maßnahmen zur Aufrechterhaltung des Validierungsstatus	551
C.4.4	Besondere Anwendungsfälle – Datenintegrität	551
C.4.4.1	Datenintegrität bei Scanprozessen	551
C.4.4.2	Datenintegritätsaspekte bei eSource (elektronischen Quelldaten)	552
C.4.4.3	Innovationen als Herausforderungen für die Datenintegrität	553
C.5	Randomisierung, <i>C. Glasmacher</i>	554
C.5.1	Randomisierungsmethoden für die Behandlungszuordnung	554
C.5.1.1	Einfache und uneingeschränkte Randomisierung	555
C.5.1.2	Randomisierung durch Permutation	555
C.5.1.3	Randomisierung mit der Methode der permutierten Blöcke	556
C.5.2	Zentrale vs. lokale Randomisierung	557
C.5.3	Stratifizierung	558
C.5.4	Studienmedikationslogistik	559
C.5.5	Multizentrische Studien	560
C.5.6	Länge der Randomliste und Nachrandomisierung	560
C.5.7	Besondere Studiendesigns	562
C.5.8	Der Akt der Randomisierung	563
C.5.9	Zufallsalgorithmen	564
C.6	Risikomanagement, <i>B. E. Widler</i>	566
C.6.1	Regulatorischer Hintergrund	566
C.6.2	Allgemeines Risikomanagement	567
C.6.2.1	Klinisches Risikomanagement	568
C.6.2.2	Operatives Risikomanagement	568
C.6.2.3	Daten schlagen Meinungen	569
C.6.2.4	Risikomanagementmethoden	570
C.6.3	Risikomanagement vor Beginn einer Studie	571
C.6.4	Risikomanagement während der Studie	571
C.6.5	Risikomanagement nach Studienabschluss	572
C.6.6	Von anderen lernen – Praxisbeispiele	573
C.7	Monitoring, <i>M. Zehrer</i>	575
C.7.1	Definition	575
C.7.1.1	Risikobasiertes Monitoring	575
C.7.1.2	On-site Monitoring	576
C.7.1.3	Off-site Monitoring	576
C.7.1.4	Zentrales Monitoring	577
C.7.1.5	Monitoringberichte	577
C.7.1.6	Monitore	577

C.7.2	Aktivitäten vor Beginn einer klinischen Prüfung	578
C.7.2.1	Monitoringplan	578
C.7.2.2	Monitortraining vor Auswahl der Prüfstellen	579
C.7.2.3	Erste Schritte zur Auswahl potenzieller Prüfarzte und Prüfstellen	580
C.7.2.4	Pre-Study Visit	584
C.7.2.5	Monitortraining vor dem ersten Prüfertreffen	588
C.7.2.6	Prüfertreffen	589
C.7.2.7	Prüferordner – Investigator Site File	592
C.7.2.8	Studienhandbuch für Prüfarzte (Study Reference/Operational Manual)	592
C.7.2.9	Prüfervertrag und Honorarvereinbarung	592
C.7.3	Study Initiation Visit (Einführungsbesuch)	592
C.7.4	Aktivitäten während einer klinischen Prüfung	594
C.7.4.1	Aktivitäten beim On-site Monitoring	594
C.7.4.2	Aktivitäten beim Off-site Monitoring	598
C.7.4.3	Aktivitäten beim zentralen Monitoring	599
C.7.4.4	Erfahrungsaustausch der Monitore während einer klinischen Prüfung	600
C.7.4.5	Co-Monitoring	600
C.7.4.6	Prüfertreffen während einer klinischen Prüfung	600
C.7.5	Aktivitäten zum Ende und nach einer klinischen Prüfung	601
C.7.5.1	Aktivitäten beim Abschlussbesuch/Close-Out Monitoring Visit	601
C.7.5.2	Prüfertreffen nach Abschluss einer klinischen Prüfung	602
C.8	Qualifikation von Prüfer und Prüfstelle, <i>C. H. Gleiter</i>	604
C.8.1	Qualifikationsanforderungen	604
C.8.2	Dokumentation der Qualifikation	604
C.8.3	Prüfung und Dokumentation der Qualifikation	605
C.8.4	Datenbanken für Prüferqualifikation	605
C.9	Transparenz von Studien und Studiendaten, <i>C. H. Gleiter</i>	607
C.9.1	Registrierung	607
C.9.1.1	Behördenregister	607
C.9.1.2	Registrierung zu Publikationszwecken	608
C.9.2	Ergebnisveröffentlichung	608
C.9.2.1	Reguläre wissenschaftliche Publikation	609
C.9.3	Data Sharing	609
C.9.3.1	Europäische Zulassungsagentur (EMA)	609
C.9.3.2	Medizinische Fachjournale	609
C.10	(Probanden-)Versicherung, <i>R. Haas</i>	611
C.10.1	Gesetzliche Anforderungen	612
C.10.1.1	Arzneimittelgesetz – 6. Abschnitt: Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung	612
C.10.2	Klinische Prüfungen mit Medizinprodukten	614
C.10.2.1	MDR – Medical Device Regulation (EU) 2017/745	614

C.10.2.2	MPDG – Kap. 4 Anforderungen an klinische Prüfungen und sonstige klinische Prüfungen	615
C.10.3	Klinische Studien mit Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen zum Zweck der medizinischen Forschung	616
C.10.3.1	StrlSchG Teil 2, Kap. 2 Vorabkontrolle bei radioaktiven Stoffen oder ionisierender Strahlung, Abschnitt 5	617
C.10.4	Klinische Studien ohne Versicherungspflicht nach AMG oder MPDG	619
C.10.5	Versicherungsbedingungen für klinische Studien	619
C.11	Datenschutz und Datensicherheit in klinischen Prüfungen, <i>R. Mathes</i>	627
C.11.1	Grundlagen, Grundbegriffe, Grundregeln zum Datenschutz	627
C.11.1.1	Datenschutz: Hintergrund und Aufgaben	627
C.11.1.2	Begrifflichkeiten im Datenschutz	627
C.11.1.2.1	Personenbezogene Daten	628
C.11.1.2.2	Datenverarbeitung	629
C.11.1.2.3	An der Datenverarbeitung Beteiligte	629
C.11.2	Grundsätze der Datenverarbeitung	633
C.11.2.1	Grundsatz der Transparenz – Informationspflichten	633
C.11.2.2	Grundsatz der Rechtmäßigkeit	634
C.11.2.2.1	Rechtlicher Rahmen bei klinischen Studien	634
C.11.2.2.2	Datenschutzrechtliche Studieneinwilligung	637
C.11.2.2.3	Rechtmäßigkeit bei Datenübermittlung in Drittstaaten	641
C.11.2.3	Grundsatz der Datenminimierung	648
C.11.2.4	Grundsatz der Zweckbindung	648
C.11.2.5	Grundsatz der Speicherbegrenzung	649
C.11.2.5.1	Ausnahmen von der Löschpflicht	650
C.11.2.5.2	Einschränkungen der Löschpflicht	650
C.11.3	Technische und organisatorische Maßnahmen	650
C.11.3.1	Pseudonymisierung und Verschlüsselung personenbezogener Daten	651
C.11.3.1.1	Pseudonymisierung	651
C.11.3.1.2	Verschlüsselung	651
C.11.3.2	Vertraulichkeit, Integrität, Verfügbarkeit und Belastbarkeit der Systeme	651
C.11.3.2.1	Vertraulichkeit (Art. 32 Abs. 1 lit. b DS-GVO)	651
C.11.3.2.2	Integrität (Art. 32 Abs. 1 lit. b DS-GVO)	652
C.11.3.2.3	Verfügbarkeit und Belastbarkeit	653
C.11.3.2.4	Verfahren zur regelmäßigen Überprüfung, Bewertung und Evaluierung	653
C.11.4	Technische und organisatorische Maßnahmen in der Studienpraxis	654
C.11.4.1	Vertragsgestaltung mit den Beteiligten	654
C.11.4.1.1	Vereinbarung über die gemeinsame Verantwortlichkeit	656
C.11.4.1.2	Vertrag über die Auftragsverarbeitung	656
C.11.4.2	Umsetzung der Betroffenenrechte	658
C.11.4.2.1	Prozesse	658

C.11.4.2.2	Auskunftsrecht und Datenkopie	659
C.11.4.2.3	Berichtigung	660
C.11.4.2.4	Löschung	660
C.11.4.3	Umsetzung der Pseudonymisierung	660
C.11.4.3.1	Entfernung von Identifizierungsmerkmalen	661
C.11.4.3.2	Technische Umsetzung (Papier und elektronisch)	661
C.11.4.3.3	Prüfen/Risikoanalyse	661
C.11.4.3.4	Zuordnungscoodes	662
C.11.4.3.5	Doppelte Pseudonymisierung	662
C.11.4.4	Aufbewahrung und Archivierung	663
C.11.4.4.1	Aufbewahrung von Unterlagen, Dokumenten, Studienakten	663
C.11.4.4.2	Bearbeitung und Archivierung von Studiendaten	663
C.11.4.5	Sichere Übermittlung und Offenlegung von Studiendaten	664
C.11.4.5.1	E-Mail im Internet	664
C.11.4.5.2	Telefax	665
C.11.4.5.3	Remote Data Entry	666
C.11.4.5.4	Veröffentlichung von Studienergebnissen	666
C.11.4.6	Entsorgung – Vernichtung – Löschung	667
C.11.5	Meldepflicht bei Datenschutzverstößen	667
C.11.5.1	Datenschutzverstoß	667
C.11.5.2	Voraussichtliches Risiko für die Rechte und Freiheiten Betroffener	668
C.11.5.3	Beispiele für eine Meldepflicht	668
C.11.5.4	Umsetzung der Meldepflicht	669
C.11.5.5	Information Betroffener	669
C.11.6	Rechenschaftspflichten	670
C.11.6.1	Datenschutzkonzept	670
C.11.6.2	Verzeichnis der Verarbeitungen	673
C.11.6.2.1	Voraussetzungen	673
C.11.6.2.2	Elektronische und nicht elektronische Verarbeitungen	673
C.11.6.2.3	Erforderlicher Inhalt	674
C.11.6.3	Datenschutz-Folgenabschätzung (Privacy Impact Assessment)	674
C.11.6.3.1	Hilfestellung durch den Datenschutz und Werkzeuge	675
C.11.6.3.2	Wann muss eine Datenschutz-Folgenabschätzung durchgeführt werden?	675
C.11.6.3.3	Wie wird eine Datenschutz-Folgenabschätzung (DSFA) durchgeführt?	676
C.12	Compliance – Vertragsgestaltung – Prozesse, <i>M. Klümper</i>	688
C.12.1	Compliance	688
C.12.1.1	Warum ist Compliance bei klinischen Prüfungen wichtig?	688
C.12.1.2	Regelungen in den Kodizes der Industrieverbände	689
C.12.1.3	Grundsätze der lauterer Zusammenarbeit	689
C.12.1.4	Wahl des richtigen Vertragspartners bei Studienverträgen	690
C.12.1.5	Angemessene Vergütung für Studienleistungen	691

C.12.2	Gestaltung von Verträgen über klinische Prüfungen	691
C.12.2.1	Typische Vertragsinhalte	691
C.12.2.1.1	Präambel	692
C.12.2.1.2	Vertragsgegenstand	692
C.12.2.1.3	Prüfpräparate und Beistellungen	692
C.12.2.1.4	Wahl des Vertragspartners	692
C.12.2.1.5	Bestimmung der Leistung des Vertragspartners	693
C.12.2.1.6	Vergütung durch das Industrieunternehmen	693
C.12.2.1.7	Laufzeit und Kündigung	694
C.12.2.1.8	Haftung	694
C.12.2.2	Rechte an Arbeitsergebnissen und Erfindungen	695
C.12.2.2.1	Arbeitsergebnisse	695
C.12.2.2.2	Schutzrechtsfähige Arbeitsergebnisse (Urheberrecht)	695
C.12.2.2.3	Erfindungen	695
C.12.2.2.4	Erfindungen im Hochschulbereich	696
C.12.2.2.5	Vergütung der Erfindung	696
C.12.2.3	Datenschutz	696
C.12.2.3.1	Einwilligungserklärung der Prüfungsteilnehmer	696
C.12.2.3.2	Weitergabe von Daten aus klinischen Prüfungen in Drittländer	697
C.12.2.4	Publikationen	697
C.12.2.5	Monitoring	697
C.12.2.6	Dienstherrngenehmigung	698
C.12.3	Prozessmanagement	699
C.12.3.1	Musterverträge	699
C.12.3.2	Vertragsverhandlungen	699
C.12.3.3	Follow-up	700
C.13	Honorierung von Prüfern, <i>J. Peters, U. Zumdick</i>	702
C.13.1	Einleitung	702
C.13.2	Grundlagen der Kooperation	702
C.13.3	Aspekte der Strafbarkeitsprävention und Vertragsgestaltung	703
C.13.3.1	Kooperationen auf dem Prüfstand	703
C.13.3.2	Vertragsgestaltung und Modelle der Prüferhonorierung	704
C.13.3.3	Gebührenordnung für Ärzte/Zahnärzte	705
C.13.4	Kostenplanung und Kostenpunkte	705
C.13.4.1	Prüfer	705
C.13.4.2	Overhead-Kosten	705
C.13.4.3	Personalkosten	706
C.13.4.4	Prüfungsteilnehmer	707
C.13.4.5	Kostenberechnungen für Labor, Apotheke und Archiv	707
C.13.4.6	Sonstige (ungeplante) Kosten	708
C.13.5	Fördermittel	709
C.14	Honorierung betroffener Personen, <i>K. Breithaupt-Grögler, K. Erb-Zohar</i>	710
C.14.1	Höhe des Probandenhonorars	710

C.14.2	Probandenhonorar aus Sicht von Studienteilnehmern	711
C.14.3	Aufwandsentschädigung für Patienten	712
C.14.4	Informationspflichten	712
C.14.5	Bewertung durch die Ethik-Kommission (EK)	713
C.14.6	Vergütung von Studienteilnehmern im internationalen Diskurs	713
C.14.7	Fazit	714
C.15	Biologische Proben und Laboranalytik, <i>V. El-Samalouti</i>	716
C.15.1	Qualitätsanforderungen an das medizinische Labor	716
C.15.1.1	Gesetzliche Vorgaben	716
C.15.1.2	Akkreditierung von Laboratorien	720
C.15.1.3	Anforderungen an die Methodvalidierung	721
C.15.2	Anforderungen an die Durchführung von Laboruntersuchungen	725
C.15.3	Auswahl eines Labors	727
C.15.3.1	Lokale bzw. regionale Labore	728
C.15.3.2	Zentrallabore	729
C.15.4	Standardisierte Probenentnahmebedingungen	730
C.15.4.1	Patientenbezogene Faktoren	730
C.15.4.2	Qualität des Probenmaterials	731
C.15.4.3	Laborhandbuch (Labormanual)	732
C.15.4.4	Laborkits	733
C.15.4.5	Probenbeschriftung und -identifizierung	733
C.15.5	Probenversand/Probentransport	734
C.15.6	Labordatenübermittlung	735
C.15.7	Probenbanken/Biobanken	736
C.16	Radioaktive Stoffe oder ionisierende Strahlen, <i>J. Peters, M. Habeck</i>	739
C.16.1	BfS-Genehmigungs- und Anzeigeverfahren für Strahlenanwendungen in klinischen Prüfungen	739
C.16.2	Begriffsbestimmung Medizinische Forschung als Grundlage für die Feststellung der BfS-Einreichungsbedürftigkeit	740
C.16.3	Vorbereitung einer Einreichung beim BfS	741
C.16.4	Wahl der passenden Verfahrensart	742
C.16.5	Genehmigungsverfahren für die genehmigungsbedürftige Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen zum Zweck der medizinischen Forschung	742
C.16.5.1	Ablauf des BfS-Genehmigungsverfahrens	742
C.16.5.2	Genehmigungsvoraussetzungen	744
C.16.6	Anzeigeverfahren	744
C.16.6.1	Ablauf des BfS-Anzeigeverfahrens	744
C.16.6.2	Anzeigevoraussetzungen	746
C.16.6.3	Start einer angezeigten klinischen Prüfung	746
C.16.7	Probandenversicherung	746
C.16.8	Stellungnahme der registrierten Ethik-Kommission (EK)	746
C.16.8.1	Aufgaben der beim BfS registrierten Ethik-Kommissionen gemäß dem StrlSchG	747

C.16.9	Der Strahlenschutzverantwortliche und der zur medizinischen Forschung Berechtigte sowie ihre Rolle in der klinischen Prüfung	748
C.16.9.1	Der Strahlenschutzverantwortliche (SSV)	748
C.16.9.2	Der zur medizinischen Forschung Berechtigte	748
 Teil D Anhang			 751
Abkürzungen und Akronyme		 752
Die Autoren		 758
Autorenverzeichnis		 764
Sachverzeichnis		 767

Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln

- ▶ *A.1 Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln*
- ▶ *A.2 Änderungen unter Verordnung (EU) 536/2014 und AMG*
- ▶ *A.3 Nach der Zulassung: Unbedenklichkeitsstudien (PASS) und Wirksamkeitsstudien (PAES)*
- ▶ *A.4 Regulatorische Voraussetzungen für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln unter Richtlinie 2001/20/EG*
- ▶ *A.5 Spezielle Arzneimittel*
- ▶ *A.6 Prüfpräparate*
- ▶ *A.7 Planung und Durchführung*

Teil A

A.1 Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln

B. Sickmüller

A.1.1 Zulassungs-/Registrierungsverfahren in der Europäischen Union (EU)

A.1.1.1 Rechtliche Vorgaben – EU/national

Humanarzneimittel dürfen in den Mitgliedstaaten der EU nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die jeweils zuständige Behörde zugelassen oder registriert sind. Dies gilt auch für die Länder des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR), d. h. Norwegen, Island und Liechtenstein. Voraussetzung für eine solche Zulassung (*syn.* Genehmigung für das Inverkehrbringen) oder bei bestimmten Arzneimittelgruppen für eine Registrierung, ist die Einhaltung der Bestimmungen der gemeinschaftlichen Vorschriften.

Diese sind grundlegend definiert im Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel:

- Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates v. 6. Nov. 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel [1].

Mit diesem Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel wurden davor bestehende Rechts- und Verwaltungsvorschriften auf dem Gebiet der Herstellung, der Zulassung, des Vertriebs, der Werbung, der Aufmachung sowie der Überwachung von Fertigarzneimitteln zusammengefasst.

Als europäische Richtlinie ist der Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel gemäß dem Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union, Art. 288 (AEUV) in die Gesetze der Mitgliedstaaten zu übernehmen [13]. Eine Richtlinie ist für jeden Mitgliedstaat hinsichtlich des zu erreichenden Ziels verbindlich, überlässt jedoch den innerstaatlichen Stellen die Wahl der Form und der Mittel. Die Umsetzung der Richtlinie 2001/83/EG ist in Deutschland erfolgt mit dem

- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG) [3].

Um innovative Produkte in einem gemeinsamen europäischen Verfahren zulassen zu können, wurde für bestimmte Arzneimittel ein zentralisiertes Verfahren (Centralised Procedure, CP, *syn.* zentrales Verfahren) vorgeschrieben:

- Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates v. 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur [5].

Diese Verordnung ist in allen Teilen verbindlich und gilt unmittelbar, d. h. sie bedarf nicht der Umsetzung in die Gesetze der EU-Mitgliedstaaten (Art. 288 AEUV) [13].

Die Verordnung (EG) 726/2004 gibt in Art. 6 vor, dass die in der Richtlinie 2001/83/EG (Gemeinschaftskodex) für einen Zulassungsantrag geforderten Angaben und Unterlagen auch bei einem Antrag auf eine zentralisierte Zulassung „*ausdrücklich und vollständig*“ vorzulegen sind. Somit regelt der Gemeinschaftskodex die Anforderungen an den Beleg von Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutischer Qualität einheitlich für die Zulassung von Humanarzneimitteln in der EU, unabhängig vom jeweiligen Zulassungsverfahren.

A.1.1.2 Anforderungen an die Unterlagen – Nutzen-Risiko-Bewertung

A.1.1.2.1 Nutzen-Risiko-Bewertung

Um ein Arzneimittel in der EU und den EU-Mitgliedstaaten in den Verkehr bringen zu können, hat ein Antragsteller den zuständigen Behörden im Rahmen seines Zulassungsantrags Unterlagen vorzulegen, mit denen

- die Wirksamkeit,
- die Unbedenklichkeit und
- die pharmazeutische Qualität

des Arzneimittels belegt werden. Diese Daten bilden die Grundlage für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Zur wissenschaftlichen Bewertung sind weiterhin Sachverständigengutachten für die verschiedenen Bereiche vorzulegen, nämlich ein klinisches Gutachten, ein pharmakologisch-toxikologisches Gutachten sowie ein analytisches Gutachten (§ 24 AMG [3]).

Nutzen-Risiko-Bewertung für Humanarzneimittel

Basierend auf europäischem Recht (Art. 1 Nr. 28 und 28a Richtlinie 2001/83/EG [1] auch i. V. m. Art. 2 Verordnung (EG) 726/2004 [5]) hat das AMG (§ 4 Abs. 27) folgende Definitionen [3]:

Risiko von Humanarzneimitteln

Ein mit der Anwendung des Arzneimittels verbundenes Risiko ist

- jedes Risiko im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die Gesundheit der Patienten oder die öffentliche Gesundheit und
- jedes Risiko unerwünschter Auswirkungen auf die Umwelt.

Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Humanarzneimitteln (§ 4 Abs. 28 AMG)

Umfasst eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels im Verhältnis zu den genannten Risiken im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die Gesundheit der Patienten oder die öffentliche Gesundheit.

Anders als bei Tierarzneimitteln werden somit die möglichen Risiken unerwünschter Auswirkungen auf die Umwelt nicht in die Nutzen-Risiko-Bewertung von Humanarzneimitteln einbezogen (Art. 4 Nr. 19 Verordnung (EU) 2019/6 über Tierarzneimittel [4]).

A.1.1.2.2 Anforderungen an die vorzulegenden Unterlagen

Die detaillierten Anforderungen an die vorzulegenden Unterlagen sind insbesondere definiert im Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG [1]: „Analytische, toxikologisch-pharmakologische und ärztliche oder klinische Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimitteln“.

Dieser Anhang I ist im deutschen Recht durch die Verordnung nach § 26 AMG (Arzneimittelprüfrichtlinien-Verordnung, AMPV) verbindlich umgesetzt [1].

A.1.1.2.3 Produktspezifische Regelungen

Produktspezifische Regelungen bestehen insbesondere hinsichtlich der

- Zulassung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) (► Kap. A.5.1 Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP)),
- Zulassung von Arzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen enthalten,
- Zulassung pflanzlicher Arzneimittel (Phytopharmaka) unter Bezug auf Monografien pflanzlicher Stoffe, deren Zubereitungen und Kombinationen durch den Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC), (► Kap. A.5.3 Phytopharmaka einschl. traditioneller pflanzlicher Arzneimittel),

A.5.2.12.1.1 Zulassung eines neuen Arzneimittels in der personalisierten Medizin

Bei einem Arzneimittel, das speziell zur Behandlung einer Krankheit entwickelt worden ist, die aufgrund eines Biomarker-Tests stratifiziert wurde, handelt es sich um ein Arzneimittel, das neu zugelassen werden muss.

Gemäß Art. 6 der Richtlinie 2001/83/EG bedürfen Arzneimittel, bevor sie in der EU in den Verkehr gebracht werden, einer Zulassung. Es existieren entsprechende Vorschriften in den Arzneimittelgesetzen der Mitgliedstaaten der EU, in Deutschland in § 21 Abs. 1a AMG. Nach Art. 3 i. V. m. mit dem Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 müssen inzwischen alle Orphan-Arzneimittel im zentralen Verfahren der Europäischen Union zugelassen werden. Die Bewertung wird durch die EMA koordiniert. In diesem Verfahren muss der pharmazeutische Unternehmer die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des zuzulassenden Arzneimittels nachweisen (► Kap. A.1 Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln). Dies geschieht, bezogen auf die Wirksamkeit, durch klinische Prüfungen konfirmatorischer Art, also i. d. R. der Phase III. Um konfirmatorisch nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin diesen Nachweis zu führen, wird i. d. R. verlangt, dass diese Studien randomisiert, verblindet und kontrolliert durchgeführt werden. Aufgrund der biostatistisch geforderten hohen Patientenzahl ist es nicht selten erforderlich, diese klinischen Prüfungen multizentrisch durchzuführen.⁵⁰ Das neue Arzneimittel muss dabei mit der aktuellen Standardtherapie verglichen werden. Besteht eine solche nicht, ist auch der Vergleich zum Placebo möglich, was in den USA häufiger verlangt wird. Das wird als Ausdruck besonders rigorosen Anspruchs interpretiert – nicht selten zu Unrecht. Der Nachweis eines überlegenen Nutzens ist im Vergleich zum Standard viel schwerer zu führen als gegenüber dem Placebo (► Kap. C.1 Biometrische Studienplanung).

Für Arzneimittel in der personalisierten Medizin und für seltene Leiden ergibt sich bei diesem Anforderungsprofil eine besondere Herausforderung. Die geringe Patientenzahl erlaubt es nur selten, die aus biostatistischer Sicht geforderte Fallzahl zu erreichen. Das jeweilige Prüfprogramm kann mit den Behörden im Rahmen von wissenschaftlichen Beratungen (Scientific Advice) abgestimmt werden, um unter den jeweiligen Umständen das nach Stand der Wissenschaft mögliche Studiendesign festzulegen.

Bei den Dossieranforderungen zum Nachweis der Wirksamkeit schafft der Anhang I zur Richtlinie 2001/83/EG Erleichterungen. In Teil II unter 6. wird unter der Überschrift „Unterlagen bei Anträgen unter außergewöhnlichen Umständen“ eine besondere und ausdrückliche Ermächtigung für die Behörden geschaffen, durch Auftragen Studien für die Zeit **nach** der Zulassung anzuordnen. Damit wird dem Umstand Rechnung getragen, dass verlässliche Erkenntnisse über Arzneimittel für seltene Leiden aufgrund der Natur der Sache erst nach der Zulassung in der breiteren Anwendung gewonnen werden können (► Kap. A.1 Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln).

A.5.2.12.1.2 Ausweisung eines Arzneimittels der personalisierten Medizin als Orphan Medicinal Product

Von zentraler Bedeutung ist, welche Zulassungsvoraussetzungen für Arzneimittel der personalisierten Medizin erfüllt werden müssen und ob Vereinfachungen gelten oder andere Anreize für die pharmazeutischen Unternehmer vorgesehen sind.

Wie bei den „Orphan Medicinal Products“ stellt die geringe Patientenpopulation auch für Arzneimittel der personalisierten Medizin ein Problem für die Aussagekraft der klinischen Prüfungen dar. Daher gewinnen in dieser Hinsicht die gleichen Grundsätze wie für Orphan-Arzneimittel auch für Arzneimittel der personalisierten Medizin an Bedeutung:

- Im Anhang zur Richtlinie 2001/83/EG [22] finden sich in Teil II unter 6. Vorgaben für die Unterlagen bei Anträgen unter außergewöhnlichen Umständen. Für Orphan-Arzneimittel sieht die Regelung ausdrücklich vor, dass bei Indikationen, die so selten vorkommen, dass dem Antragsteller billigerweise nicht zugemutet werden kann, die vollständigen Unterlagen vorzulegen, eine Zulassung mit der Auflage erteilt werden kann, bestimmte Studien nachträglich durchzuführen.

⁵⁰ Heil M, Lützel C. in: Dieners P, Reese U. Handbuch des Pharmarechts. Beck, München: 2010. § 4, Rd-Nr. 108.

Die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Erkrankungen nach Art. 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 [2] sollte für Arzneimittel der personalisierten Medizin i. d. R. vorliegen. Sowohl das erste Kriterium des Art. 3 Abs. 1 lit. a der genannten Verordnung, das sog. **Prävalenzkriterium**, als auch das zweite Kriterium, das **Wirtschaftlichkeitskriterium**, werden bei Behandlungen im Rahmen der personalisierten Medizin erfüllt sein.

Denkbar ist auch, dass mittels der Stratifikation eine bereits bekannte Erkrankung in neue, bislang nicht registrierte Suberkrankungen untergliedert wird und jede von diesen eine neue und seltene Krankheit darstellt. Die Bildung dieser sog. „Subsets“ führt i. d. R. zu Diskussionen im COMP: Wenn die neue Subgruppe eine eigene Erkrankung ist, mit eigenem ICD-Code (International Classification of Diseases, ICD), wird dies akzeptiert. Wenn jedoch zu derselben Erkrankung „Subsets“ gebildet werden, ist zu prüfen, ob hier ein artifizielles sog. „Slicing“ vorliegt. Wenn ein Charakteristikum der Untergruppe für die Wirkung des Arzneimittels wesentlich für die Wirkung ist, wird dies akzeptiert. Ein typisches Beispiel sind die spezifischen Epitope als Voraussetzung für die Wirkung von Antikörpern.⁵¹

Prävalenzkriterium

Es wird diskutiert, ob die ermittelten Subgruppen einer Krankheit eigenständige Leiden im Sinne der Norm der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 sind und das Prävalenzkriterium überhaupt erfüllen können.⁵² Für die Ausweisung als Orphan-Arzneimittel ist aber nur entscheidend, dass die Prävalenzhürde genommen wird und angemessene Behandlungsmethoden nicht vorliegen. Weitere Differenzierungen nach Art des Leidens nimmt die Verordnung nicht vor. Die Verordnung rekuriert für die Einordnung einer Krankheit vielmehr auf die Definitionen in ICD-11.⁵³ Insoweit wird man eine Kongruenz zwischen den Kriterien für die Ausweisung als Orphan und für die spätere Zulassung annehmen müssen.

Wirtschaftliche Kriterien

Das zweite Kriterium der Profitabilität hat in der Praxis bislang kaum eine Rolle gespielt. Auch für Präparate der personalisierten Medizin wird es daher kaum von Bedeutung sein, zumal die Voraussagen über die Wirtschaftlichkeit sehr schwierig nachzuweisen sind. Der Gewinn nach Abzug der ungewissen Kosten wird maßgeblich durch den Preis bestimmt. Dieser wird in 27 Mitgliedstaaten der EU in sehr unterschiedlichen – nicht harmonisierten – Preisbildungssystemen festgelegt. Das Ergebnis ist kaum vorauszusagen. Im Übrigen müssten bei der Kalkulation gem. Art. 2 Nr. 2 der Verordnung 847/2000⁵⁴ die doch sehr vertraulichen Preisbildungsstrategien offenbart werden. Schließlich stellt sich die Frage, ab wann und ob überhaupt ein Gewinn angemessen ist. Wessen Perspektive hierfür maßgeblich ist, die des Unternehmens, des Durchschnitts der Unternehmen oder der jeweiligen Zulassungsbehörde, ist nicht abschließend geklärt.

Dies dürfte auch der Grund dafür sein, dass die EU-Kommission in dem neuen Entwurf einer Verordnung zur Revision des EU-Rechts in Art. 63 auf das wirtschaftliche Kriterium zur Definition von Orphans ganz verzichten will.

Keine zufriedenstellende Alternativtherapie vorhanden

Ferner darf keine zufriedenstellende Alternativtherapie bestehen. Diese Voraussetzung sollte i. d. R. bei einem Präparat der personalisierten Medizin erfüllt sein. Die klare Definition der Zielgruppe mit einer hohen Responder-Rate lässt sich mit dieser Evidenz für alternative Präparate kaum annehmen. Danach dürften die Voraus-

⁵¹ vgl. dazu eingehend Elbers R, Dormeyer M. Orphan Drugs in der EU – Von der Designation zur Zulassung. *pharmaz med* (2013) 15, Nr. 3: 179 unter der Überschrift „Orphan Designation – Go's and No-Go's“.

⁵² Friese B. in: Dieners P, Reese U. *Handbuch des Pharmarechts*. Beck, München: 2010, § 5, Rd-Nr. 71.

⁵³ International Classification of Diseases, Version 11, (WHO); Amtliche Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung.

⁵⁴ Verordnung (EG) Nr. 847/2000 der Kommission v. 27. April 2000 zur Festlegung von Bestimmungen für die Anwendung der Kriterien für die Ausweisung eines Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden und von Definitionen für die Begriffe „ähnliches Arzneimittel“ und „klinische Überlegenheit“, Abl. Nr. L 103 S. 5.

setzungen für eine Ausweisung eines Arzneimittels der personalisierten Medizin als Orphan Drug i. d. R. gegeben sein.

Antrag auf Ausweisung eines Arzneimittels der personalisierten Medizin als „Orphan Medicinal Product“ für ein neues therapeutisches Anwendungsgebiet

Der pharmazeutische Unternehmer muss einige Zeit vor Beginn des zentralisierten Zulassungsverfahrens einen Antrag auf Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden bei der EMA stellen. Die Entscheidung des zuständigen Ausschusses der EMA, des Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), muss vorliegen, bevor der Antrag auf Zulassung gestellt werden kann.

Unzweifelhaft ist es für den Ausweisungsantrag nach Art. 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000,

- ob es sich um ein gänzlich neu entwickeltes oder
- um ein bereits zugelassenes Arzneimittel handelt.

In beiden Fällen kann für ein neues therapeutisches Anwendungsgebiet ein Antrag auf Ausweisung des Arzneimittels als ein solches für seltene Leiden gestellt werden. Art. 2 Nr. 4 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 [39] nennt beide Möglichkeiten explizit. Die vom COMP ausgewiesene Orphan-Indikation darf jedoch nicht in einer Zulassung kombiniert werden mit weiteren Indikationen, die den Orphan-Status nicht erfüllen. Damit ginge der Orphan-Status verloren. Wenn sich jedoch die Zulassung und die Indikation auf die anerkannte Orphan-Indikation beschränken, ist neben dem zugelassenen Produkt mit breiteren Indikationen, auch eine eigenständige Zulassung als Orphan-Arzneimittel möglich.

A.5.2.13 Fazit – Arzneimittel der personalisierten Medizin als Orphan-Arzneimittel

Das Konzept der Europäischen Union für die Zulassung von Arzneimitteln für seltene Leiden wurde bereits entwickelt, bevor die Diskussion über die personalisierte Medizin größere Bedeutung gewann. Die Analyse der Vorschriften ergibt jedoch, dass dieses Konzept auch für die Zulassung von Arzneimitteln der personalisierten Medizin Geltung beanspruchen und von hohem Nutzen sein kann. Es ist für pharmazeutische Unternehmen von großem Interesse, da sie Marktexklusivität nach Art. 8 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 [2] erhalten können. Für die Dauer von 10 Jahren darf keine Zulassungsbehörde in der EU einen Zulassungsantrag akzeptieren, der sich auf ein vergleichbares Arzneimittel bezieht. Dies gilt selbst dann, wenn der neue Antragsteller sich nicht auf das Dossier des ersten zugelassenen Orphan-Arzneimittels bezieht. Es kommt hinzu, dass mit jeder neuen Orphan-Indikation die Zehnjahresfrist für diese Indikationen neu zu laufen beginnt.

Es gilt also nicht das Konzept der „globalen Zulassung“, wie beim Unterlagenschutz nach Art. 10 der Richtlinie 2001/83/EG und Art. 14 Abs. 11 der Verordnung (EG) 726/2004.

Die hohe Akzeptanz bei Unternehmen hat bereits zu Kritik geführt. Analysiert man die Statistik zu zugelassenen Orphan-Arzneimitteln in der EU, so ist diese Befürchtung nicht begründet. Jedes Arzneimittel muss den Nachweis von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erbringen und wird von allen 27 Mitgliedstaaten der EU im zentralisierten Zulassungsverfahren bewertet. Dies gewährleistet einen hohen Standard an Sicherheit und stellt eine hohe Anforderung an den Nachweis der Wirksamkeit.

Ein neues Feld der Diskussion eröffnet sich für das System der gesetzlichen Krankenversicherung und für die Frage der Kostenerstattung durch die Krankenkassen.⁵⁵

⁵⁵ Für die Frage, ob Therapien der personalisierten Medizin als Leistungen der GKV zur Verfügung stehen, siehe die instruktive Untersuchung von v. Hardenberg S, Wilman N. Individualisierte Medizin als Exklusiv-Medizin? MedR (2013), 31:77-82.

A.7.7.2 Typen von Studienberichten

Ein vollständiger **klinischer Studienabschlussbericht** (auch als integrierter CSR bezeichnet) folgt der Standardgliederung, die in der ICH-Leitlinie E3 über Struktur und Inhalt klinischer Studienabschlussberichte [6] dargelegt ist. Das dazugehörige Dokument Fragen und Antworten (ICH E3 Questions and Answers) [7] enthält hierzu wichtige Aktualisierungen und Klarstellungen.

Gemäß der US FDA-Leitlinie zur Vorlage von verkürzten Berichten und Zusammenfassungen zur Unterstützung eines Zulassungsantrags [8] dürfen **verkürzte klinische Studienabschlussberichte** für Studien vorgelegt werden, die nicht dazu vorgesehen sind, einen Beitrag zur Beurteilung der Wirksamkeit des Produktes zu leisten oder maßgebliche Informationen über die klinische Pharmakologie zu liefern. In der EU gibt es keine entsprechende Leitlinie über verkürzte Studienabschlussberichte.

A.7.7.3 Struktur und Inhalt des CSR-Haupttextes

Struktur und Inhalt eines CSR sind in der ICH-Leitlinie E3 [6] detailliert beschrieben. Allerdings beschreibt diese Leitlinie den CSR als ein papierbasiertes Dokument. Ein CSR gemäß ICH E3 hat 16 Kapitel. Der Haupttext besteht aus den Kapiteln 1–13 und 15. Kapitel 14 enthält tabellarische Analysen und Abbildungen, und Kap. 16 enthält Anlagen zum Bericht.

Inzwischen haben sich außerdem in der Branche verschiedene Verfahrensregeln etabliert, die über die ICH-E3-Struktur hinausgehen oder von ihr abweichen, um modernen Studiendesigns, den Anforderungen an Transparenz und Offenlegung sowie der elektronischen Vorlage von Unterlagen bei Behörden Rechnung zu tragen. Zwei häufig verwendete alternative Strukturen für den Haupttext werden nachfolgend beschrieben, sie werden im Allgemeinen von den Behörden akzeptiert.

- Die **CORE Reference (Clarity and Openness in Reporting: E3-based)** [9] lehnt sich, mit geringen Abweichungen, eng an die ICH-E3-Struktur an. Sie hat den Charakter eines Benutzerhandbuchs zur Erstellung eines CSR unter Verwendung der ICH-E3-Struktur, die aber modifiziert wurde, um aktuellen regulatorischen Anforderungen zu genügen.
- **TransCelerate Biopharma** hat, als Teil seines Portfolios an klinischen Dokumentenvorlagen, CSR-Vorlagen [10] entwickelt, die als Microsoft-Word-Dateien (einfache sowie technisch ausgestattete eCSR-Fassungen) zugänglich sind. Die TransCelerate CSR-Vorlage folgt nicht der ICH-E3-Struktur, Nummerierung und Granularität, sie enthält aber alle Elemente eines ICH-E3-CSR. Die diesem Vorlagen-Portfolio zugrunde liegende Überlegung ist die Wiederverwendung von ähnlichen Inhalten aus den 3 zentralen klinischen Studiendokumenten Prüfplan, Statistischer Auswertungsplan und CSR durch Setzen von Hyperlinks. Dies dient der Konsistenz und Effizienz.

Die Inhaltsverzeichnisse der 3 Vorlagen sind in Tab. 1 einander gegenübergestellt (s. Beitragsende).

CSR-Titelseite: Die Titelseite eines CSR (CSR Kap. 1) sollte außer den in ICH E3 genannten Informationen die EU CT-Nummer und, falls zutreffend, die NCT-Nummer (aus dem US-Studienregister ClinicalTrials.gov) enthalten.

CSR-Synopse: Die Zusammenfassung (Synopse, CSR Kap. 2) [6] steht am Anfang des Berichts. Sie sollte als eigenständiger Teil verfasst werden, der auch ohne Bezugnahme auf den Haupttext verständlich ist. Die Synopse jedes CSR wird gemäß ICH-Leitlinie M4 im CTD [4] vom Haupttext abgetrennt und in das Modul 2.7.6 integriert.

Eine CSR-Synopse ist üblicherweise bis zu 3 Seiten lang, kann bei komplexeren und besonders relevanten Studien aber länger sein (z. B. 10 Seiten). In einer Synopse können zur besseren Verständlichkeit nach Bedarf Tabellen und Abbildungen verwendet werden [6,7].

Die ICH-Leitlinie E3 [6] zeigt ein Beispiel für eine tabellarisch angelegte Synopse.

A.7.7.4 CSR-Anlagen

Die CSR-Anlagen wurden ursprünglich in der ICH-Leitlinie E3 beschrieben. Kapitel 14 enthält statistische Tabellen und Abbildungen. Kapitel 16.1 enthält Dokumente, die die Studiendurchführung beschreiben; damit wird die Beurteilung der Studie erleichtert. Kapitel 16.2 enthält Datenlisten auf Patientenebene. Kapitel 16.3 enthält Fallberichte von Studienteilnehmern, die verstorben sind oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder unerwünschte Ereignisse erlitten haben, die zum Studienabbruch geführt haben. Kapitel 16.4 war ursprünglich eine Anforderung der US-FDA für papierbasierte Anlagen, die inzwischen durch elektronische Datensätze abgelöst wurden. Das ICH E3 Q&A-Dokument [7] bietet Klarstellungen und Vereinfachungen hinsichtlich der in Kap. 16.1 vorzulegenden Dokumente an.

Die EMA bietet weiterführende Leitlinien über Inhalt und Anlagen von CSRs, die Bestandteil von Zulassungsdossiers sind; siehe EMA-Leitlinie zur Aufnahme von Anlagen von klinischen Studienabschlussberichten in Anträge auf Marktzulassung [11].

A.7.7.5 Unterzeichner des CSR

Der CSR erfordert nach ICH E3 (Kap. 16.1.5) die Unterschrift mindestens einer der folgenden Personen: Hauptprüfer bzw. koordinierender Prüfer der klinischen Prüfung **oder** medizinisch verantwortlicher Repräsentant des Sponsors [6].

In der EU müssen alle CSRs, die Bestandteil eines Zulassungsantrags sind, vom Prüfer (monozentrische Studien) oder koordinierenden Prüfer (multizentrische Studien) unterzeichnet sein; siehe EMA-Leitlinie zur Unterschrift des koordinierenden Prüfers auf klinischen Studienabschlussberichten [13].

Außerdem wird erwartet, dass der Biostatistiker den CSR genehmigt und unterzeichnet, wie in der ICH-Leitlinie E9 über statistische Prinzipien für klinische Studien [14] festgelegt.

Ursprünglich war eine Unterschrift auf Papier gefordert, heutzutage akzeptieren die meisten Behörden validierte elektronische Unterschriften.

A.7.7.6 Veröffentlichung des CSR

Hinsichtlich der Veröffentlichung von Studienabschlussberichten definiert die EMA Policy 0070 [5,9] zwei Arten von Berichten. Die **Fassung für die wissenschaftliche Überprüfung** (in der CORE Reference auch als „**Erstverwendungs-CSR**“ (Primary Use CSR) bezeichnet) ist die Fassung für die behördliche Überprüfung und umfasst den vollständigen Haupttext und alle CSR-Anlagen. Die redigierte Fassung des klinischen Studienabschlussberichtes (in der CORE Reference auch als „**Zweitverwendungs-CSR**“ (Secondary Use CSR) bezeichnet) wird zur Veröffentlichung verwendet und umfasst den redigierten Haupttext des CSR und ausgewählte Anlagen (nach derzeitigem Stand Kap. 14, Kap. 16.1.1, 16.1.2, 16.1.9, künftig geplant auch Kap. 16.2). Der Zweitverwendungs-CSR ist geschwärzt oder pseudonymisiert, um personenbezogene Daten gemäß der Datenschutz-Grundverordnung zu schützen [15]. Beide Fassungen sollten mit Ausnahme der geschwärzten und pseudonymisierten Punkte deckungsgleich sein. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen aus der Studie sollten vor und nach der Schwärzung oder Pseudonymisierung gleich sein; für eine detaillierte Anleitung siehe EMA Policy 0070 [5].

Die Antragsteller haben die Möglichkeit, Angaben im CSR zu schwärzen, die als vertrauliche Geschäftsinformationen eingeschätzt werden (Commercially Confidential Information, CCI). Der Antragsteller muss in diesem Fall die gewünschten Schwärzungen vorschlagen und anhand eines Kriterienkatalogs rechtfertigen; die Schwärzungen dürfen nur mit Genehmigung der EMA vorgenommen werden. Im Allgemeinen wird nur ein geringer Teil der vorgeschlagenen CCI-Schwärzungen genehmigt.

A.7.8.4 Durchführung von GCP-Inspektionen

A.7.8.4.1 Nationale GCP-Inspektionen – Deutschland

Zuständig für GCP-Inspektionen im Rahmen der **Überwachung** klinischer Prüfungen sind gem. § 64 Abs. 1 AMG [19] die jeweiligen Behörden der Bundesländer. Diese Überwachungsinspektionen können sowohl routinemäßig als auch anlassbezogen erfolgen und laufende oder bereits abgeschlossene klinische Prüfungen umfassen. Die Zuständigkeit richtet sich dabei nach der Lokalität der Betriebsstätte der zu inspizierenden Einrichtung.

Zuständig für die Durchführung von GCP-Inspektionen im Zusammenhang mit **Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen** sind gem. § 42c AMG [21] die beiden Bundesoberbehörden (BfArM und PEI) im Rahmen ihrer jeweiligen Zuständigkeit gem. § 77 AMG [20]. Diese genehmigungsbezogenen GCP-Inspektionen können sowohl im Rahmen des Erstgenehmigungsantrags als auch bei einem Antrag auf nachträgliche, wesentliche Änderung initiiert werden.

Die beiden Bundesoberbehörden sind gem. § 42c i. V. m. § 25 Abs. 5 AMG [21] auch zuständig für die Durchführung von GCP-Inspektionen im Zusammenhang mit **Zulassungsanträgen für Humanarzneimittel**. Hierzu führt das AMG in § 25 Abs. 5 Satz 3 und 4 [16] folgendes aus:

„Die zuständige Bundesoberbehörde kann in Betrieben und Einrichtungen, die Arzneimittel entwickeln, herstellen, prüfen oder klinisch prüfen, zulassungsbezogene Angaben und Unterlagen, auch im Zusammenhang mit einer Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 3 Abs. 1 oder 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 überprüfen. Zu diesem Zweck können Beauftragte der zuständigen Bundesoberbehörde im Benehmen mit der zuständigen Behörde Betriebs- und Geschäftsräume zu den üblichen Geschäftszeiten betreten, Unterlagen einsehen sowie Auskünfte verlangen.“

GCP-Inspektionen zur Überprüfung der Meldepflicht nach Art. 52 („Meldung schwerwiegender Verstöße“) der Verordnung (EU) Nr. 536/2014, GCP-Inspektionen im Zusammenhang mit der Entscheidung über Maßnahmen nach Art. 77 („Von den Mitgliedstaaten zu ergreifende Korrekturmaßnahmen“) der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 [3], die die Genehmigung einer klinischen Prüfung betreffen und GCP-Inspektionen in Drittstaaten obliegen gem. § 42c AMG [21] ebenfalls den Bundesoberbehörden entsprechend der jeweiligen Zuständigkeit.

Bei Inspektionen auf deutschem Hoheitsgebiet setzen sich die zuständigen Behörden der Länder und des Bundes ins Benehmen.

Bei Ersuchen eines anderen Mitgliedstaates der EU oder des EWR um Unterstützung wird die für den zu überprüfenden Sachverhalt gem. § 42c zuständige Behörde der Länder oder des Bundes tätig.

Stellen Inspektoren im Rahmen der Inspektion Verstöße fest, die gem. § 95ff AMG [22] straf- oder bußgeldbewehrt sind, informieren sie die hierfür zuständigen Referate ihrer jeweiligen Behörde detailliert über den Sachverhalt, die dann nach juristischer Prüfung des Sachverhalts ggf. Ordnungswidrigkeitenverfahren einleiten oder Strafanzeige stellen.

Gemäß § 68 Abs. 1 Nr. 2 AMG [23] haben sich *„die [...] zuständigen Behörden und Stellen des Bundes und der Länder [...] bei Zuwiderhandlungen oder bei Verdacht auf Zuwiderhandlungen gegen Vorschriften des Arzneimittelrechts [...] für den jeweiligen Zuständigkeitsbereich unverzüglich zu unterrichten und bei der Ermittlungstätigkeit gegenseitig zu unterstützen“*.

Die vom Antragsteller bzw. dem Sponsor oder der inspizierten Einrichtung zu zahlenden Inspektionsgebühren lassen sich den Gebührenordnungen der Bundesländer und des Bundes entnehmen. Im Falle der Bundesoberbehörden ergeben sich diese aus dem Gesetz über Gebühren und Auslagen des Bundes - BGebG [24] und der Besonderen Gebührenverordnung BMG – BMGBGebV [25].

A.7.8.4.2 Durch die EMA koordinierte, zulassungsbezogene GCP-Inspektionen

Im Rahmen zulassungsbezogener GCP-Inspektionen überprüfen Inspektoren die mit dem Zulassungsantrag eingereichten Ergebnisse klinischer Prüfungen auf deren GCP-Konformität. Die Inspektionsverfahren werden i. d. R. im laufenden Zulassungsverfahren routine- oder anlassbezogene durchgeführt (Pre-approval GCP Inspections). Sie können, insbesondere anlassbezogen, auch nach erteilter Zulassung erfolgen (Post-approval GCP Inspections).

Zulassungsbezogene Inspektionen können grundsätzlich weltweit durchgeführt werden. Sollen Einrichtungen in Drittländern inspiziert werden, müssen diese den europäischen Inspektoren vorab schriftlich bestätigen, dass sie der Durchführung der Inspektion zustimmen und diese unterstützen. Handelt es sich bei der Einrichtung um eine Prüfstation, an dem auch prüfungsteilnehmerbezogene Quelldaten eingesehen werden sollen, ist eine zusätzliche Voraussetzung, dass die an der Prüfung Teilnehmenden in der Patientenaufklärung einer solchen Einsichtnahme schriftlich zugestimmt haben (Written Informed Consent).

Bei Inspektionen in Drittländern überprüfen die Inspektoren, ob die Ergebnisse der Prüfungen nach wissenschaftlichen und ethischen Standards gewonnen wurden, die denen der Europäischen Union gleichwertig sind.

A.7.8.4.2.1 GCP-Inspektionen in zentralen Zulassungsverfahren

Im EMA-Dokument „Points to consider for assessors, inspectors and EMA inspection coordinators on the identification of triggers for the selection of applications for „routine“ and/or „for cause“ inspections, their investigation and scope of such inspections (EMA/INS/GCP/167386/2012)“ [27] sind zahlreiche Aspekte aufgeführt, die durch Assessoren, Inspektoren und EMA-Inspektionskoordinatoren bei der Identifizierung von Auslösern für Inspektionen zu bedenken sind. Dieses Dokument enthält auch Informationen, wie der Inhalt und Umfang (Scope) eines Inspektionsverfahrens festgelegt werden kann. Für Bioäquivalenzstudien finden sich entsprechende Aspekte und Hinweise in der Leitlinie „Guidance on triggers for inspections of bioequivalence trials: Quick scan“, die in EudraLex, Vol. 10 veröffentlicht ist (EMA/745861/2016) [28].

Details zur Koordinierung dieser Inspektionsverfahren lassen sich der Standardverfahrensanweisung der EMA mit dem Titel „Co-ordination of GCP inspections“ entnehmen [29]. Für durch die EMA koordinierte Inspektionen ergeben sich die Inspektionsgebühren (Fees) aus der Gebührenordnung der EMA (Council Regulation (EC) No. 297/95 of 10 Febr. 1995 on fees payable to the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) [26] und deren Ergänzungen.

A.7.8.4.2.2 GCP-Inspektionen in dezentralen Zulassungsverfahren und Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

Die Koordinierung von GCP-Inspektionen im Kontext von dezentralen Zulassungsverfahren (DCP) und Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP) ist in der Leitlinie „Guidance for coordination of GCP inspections requested in the context of marketing authorisation applications for mutual recognition and decentralised procedures and cooperation between Member States“ (EMA/431276/2016) geregelt [30].

Das Inspektionsteam bei zulassungsbezogenen GCP-Inspektionen sollte vorzugsweise aus mindestens zwei Inspektoren aus zwei verschiedenen Mitgliedstaaten bestehen, wobei für jede zu inspizierende Einrichtung ein leitender Inspektor (LI) zu benennen ist. Befindet sich eine zu inspizierende Einrichtung in der EU oder im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR), so wird die Funktion des LI grundsätzlich vom Inspektorat desjenigen Landes übernommen, in dem sich die zu inspizierende Einrichtung befindet. Bei Inspektionen in Drittstaaten wird die LI-Funktion für jede zu inspizierende Einrichtung innerhalb des Inspektionsteams frei vereinbart.

Wenn in einem DCP oder MRP die Inspektion nicht vom Referenz-Mitgliedstaat (RMS), sondern von einem beteiligten Mitgliedstaat (CMS) ausgelöst wird, sollten dessen GCP-Inspektoren an der Inspektion beteiligt werden [30].

Klinische und sonstige Prüfungen mit Medizinprodukten

- ▶ *B.1 Voraussetzungen für klinische Prüfungen mit Medizinprodukten*
- ▶ *B.2 Konformitätsbewertung von Medizinprodukten*
- ▶ *B.3 Medizinische Apps – Medical Device Software (MDSW)*
- ▶ *B.4 Prüfprodukte*
- ▶ *B.5 Planung und Durchführung*
- ▶ *B.6 In-vitro-Diagnostika*

Teil B

B.5.4.3.2.1 Kontrollgruppen

Placebo bei Medizinprodukten können sein: Scheinprodukt (z. B. inaktives Produkt) oder Scheinoperation, Vergleichsprodukt oder sonstige verfügbare Therapie.

Während in der europäischen Gesetzgebung keine ausführlichen Erläuterungen zur Auswahl der Kontrollgruppe gegeben werden, liefern die Vorgaben in den USA (21 CFR 860.7 (f)(1)(iv) [12] hinsichtlich der **Kontrollgruppe** wertvolle Hinweise auch für klinische Prüfungen in der EU:

"A comparison of the results of treatment or diagnosis with a control in such a fashion as to permit quantitative evaluation. The precise nature of the control must be specified and an explanation provided of the methods employed to minimize any possible bias of the observers and analysts of the data. Level and methods of 'blinding,' if appropriate and used, are to be documented. Generally, four types of comparisons are recognized:

(a) No treatments. Where objective measurements of effectiveness are available and placebo effect is negligible, comparison of the objective results in comparable groups of treated and untreated patients;

(b) Placebo control. Where there may be a placebo effect with the use of a device, comparison of the results of use of the device with an ineffective device used under conditions designed to resemble the conditions of use under investigation as far as possible;

(c) Active treatment control. Where an effective regimen of therapy may be used for comparison, e.g., the condition being treated is such that the use of a placebo or the withholding of treatment would be inappropriate or contrary to the interest of the patient;

(d) Historical control. In certain circumstances, such as those involving diseases with high and predictable mortality or signs and symptoms of predictable duration or severity, or in the case of prophylaxis where morbidity is predictable, the results of use of the device may be compared quantitatively with prior experience historically derived from the adequately documented natural history of the disease or condition in comparable patients or populations who received no treatment or who followed an established effective regimen (therapeutic, diagnostic, prophylactic)." [12]

Welche Kontrolle in Betracht gezogen werden kann, hängt von der Art des Medizinprodukts und seines Innovationsgrades ab (Gibt es schon einen therapeutischen Ansatz oder nicht?). Scheinprodukt oder auch Scheinprozedur werden sehr kontrovers diskutiert, denn Scheinprodukte oder Scheinoperationen können sehr wohl ein Risiko für den diesbezüglich behandelten Patienten ohne Nutzen darstellen. Auf der anderen Seite kann hierdurch bestimmt werden, ob das zu prüfende Medizinprodukt selbst nicht nur einen Placebo-Effekt aufweist.

Eine in der Literatur häufig beispielhaft genannte Studie ist die Symplicity-HTN-3-Studie: In dieser Studie wurde nachgewiesen, dass ein Kathetervorverfahren zur Nierenarteriendenerivation nicht besser war als die Scheinbehandlung [14]. Allgemein wird die Anwendung eines Scheinverfahrens oder -produktes nur dann als vertretbar angesehen, wenn es bisher keine wirksame Therapie bzw. kein wirksames Verfahren gibt oder wenn die Vorenthaltung von wirksamer Therapie nur zu einer unbedeutenden, kurzfristig vorübergehenden Verschlechterung des Zustandes des Patienten führt. Zumeist werden jedoch im Rahmen der Nutzen-Risiko-Betrachtung für Patienten in der Kontrollgruppe andere therapeutische Verfahren oder andere Medizinprodukte, die ähnliche Zweckbestimmungen haben, als Kontrolle verwendet.

B.5.4.3.2.2 Randomisierung

Sofern eine Kontrolle verfügbar ist, sollte auch eine Randomisierung in den meisten klinischen Prüfungen möglich sein, wobei die klinische Equipoise, also die ethisch vertretbare Gleichwertigkeit der Behandlungsgruppen und das angemessene Nutzen-Risiko-Profil zu berücksichtigen sind [16].

B.5.4.3.2.3 Verblindung

Eine Verblindung des zu prüfenden Medizinproduktes und des Vergleichsproduktes ist häufig nicht möglich. Dies trifft meist bei hoch invasiven Verfahren und Medizinprodukten zu sowie bei Vergleichen gegen Arzneimitteltherapie oder operativen Maßnahmen. Soweit möglich kann die Wahl eines geeigneten Endpunktes und

die Bewertung durch einen unabhängigen, nicht in die Anwendung involvierten Assessor eine einfache Verblindung zulassen. Sollte eine verblindete Bewertung des Endpunkts nicht möglich sein, so ist auf ein objektives Kriterium als Endpunkt zu achten. Es wird an dieser Stelle auf den Methodology Guide: Methodological Choices for the Clinical Development of Medical Devices (Update Juni 2021) der französischen Behörde Haute Autorité de Santé (HAS) verwiesen [15].

B.5.4.3.2.4 Besonderheit bei klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten

Der Erfolg einer klinischen Prüfung, die Aussagen zur klinischen Leistung und Sicherheit, werden durch die **Erfahrung** des Anwenders und einer **Lernkurve** in der Anwendung des neuen Produktes (Performance Bias) stark beeinflusst. Damit muss bei der Planung einer klinischen Prüfung auch eine Phase des Trainings und des Erlernens der Techniken zur Anwendung des Medizinproduktes eingeplant werden. Dies kann z. B. in den explorativen Pilotstudien berücksichtigt werden oder/und es wird eine Vorphase im Rahmen der konfirmatorischen klinischen Prüfung eingeschaltet, die jedoch klar zu definieren ist (d. h. a priori Festlegung, welche Patienten zur Vorphase und welche in die Auswertungsphase gehören).

Insbesondere bei konfirmatorischen klinischen Prüfungen, bei denen durch größere Fallzahlen multizentrisch vorgegangen werden muss, ist eine solche Vorphase sinnvoll. Bei operativen Eingriffen kann versucht werden, Indikatoren für die Bewertung der Lernkurve zu bestimmen. Hinsichtlich der Kontrollgruppe ist in Betracht zu ziehen, dass die Anwendung und/oder das Verfahren des Vergleichsproduktes bekannt ist, jedoch beim neuen Medizinprodukt/dem Prüfprodukt die Lernkurve sich auswirkt. Erfahrung und Lernkurven können auch Einfluss nehmen, sofern im Rahmen der klinischen Prüfung bestimmte Techniken bei der Entnahme von Proben (z. B. Biopsien) oder Auswertung von Röntgenbildern anzuwenden sind.

In Anbetracht einer Lernkurve zumindest für die Anwendung bestimmter Medizinprodukte wird auf die Ausführungen in Anhang XV MDR, Kap. I Ziff. 2.4 verwiesen: „*Klinische Prüfungen werden entsprechend dem klinischen Prüfplan von einer ausreichenden Zahl vorgesehener Anwender und in einer klinischen Umgebung durchgeführt, die für die vorgesehenen normalen Verwendungsbedingungen des Produkts bei der Zielpatientenpopulation repräsentativ ist.*“ [1]

B.5.4.3.2.5 Klinische Prüfungen für Produkte mit CE-Kennzeichnung

Bei klinischen Prüfungen Post-CE im Rahmen der Nachbeobachtung (PMCF Clinical Investigation), erfolgt die Anwendung des Medizinproduktes gemäß der Zweckbestimmung. Diese klinischen Prüfungen können als „interventionelle“ oder „nichtinterventionelle“ Studien konzipiert werden, wobei anzumerken ist, dass die Begriffe „interventionell“ bzw. „nichtinterventionell“ im Gesetz (MDR, MPDG) nicht definiert sind.

Erläuterungen hierzu sind der ISO 14155 zu entnehmen (Annex I, Ziff. I.6.2 und I.6.3). Bei nichtinterventionellen klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten ist – ähnlich wie bei nichtinterventionellen Studien mit Arzneimitteln – zu beachten, dass

- die Anwendung im Rahmen der zugelassenen Angaben erfolgt,
- die Anwendung nicht durch die Prüfung getriggert wird, sondern die Entscheidung zur Anwendung des Medizinproduktes vorab erfolgt und ausschließlich durch die klinische Praxis/Routine bestimmt wird,
- die Anwendung nicht verbunden sein darf mit Maßnahmen zusätzlich zur klinischen Praxis/Routine.

In der ISO 14155 wird außerdem im Annex I unter I.6.3 vermerkt „*In general, observational clinical investigations are 'non-interventional'*“ [3]. Die Auswertung dieser klinischen Prüfungen erfolgt mit epidemiologischen Methoden. Umfangreiche Ausführungen zur Durchführung von nichtinterventionellen Studien sowohl mit Arzneimitteln als auch Medizinprodukten sind in Hinze et al. [17] gegeben.

In Art. 74 Abs. 1 MDR (Klinische Prüfungen in Bezug auf Produkte, die die CE-Kennzeichnung tragen) [1] wird darauf hingewiesen, dass bei klinischen Prüfungen, bei denen „*Prüfungsteilnehmer zusätzlichen Verfahren zu den bei normalen Verwendungsbedingungen des Produkts durchgeführten Verfahren unterzogen*“ werden und „*diese zusätzlichen Verfahren invasiv oder belastend*“ sind, ein geändertes behördliches Verfahren stattfindet, nämlich lediglich eine „Notifizierung“ (► Kap. B.5.4.5.3).

Insbesondere bei implantierten Medizinprodukten mit langer Liegedauer stellen sog. Register (ISO 14155, Annex I, 5.6) bzw. Registerstudien, eine Form der nichtinterventionellen Studien, eine geeignete Studienform für PMCF-klinische Prüfungen dar.

Insgesamt ist zu sagen, dass die Wahl des Designs sowohl im Rahmen der klinischen Bewertung als auch im Prüfplan zu begründen ist, siehe auch ISO 14155, 6.3 [3] und Tab. 1. Dies schließt die Wahl der Studienpopulation, der Endpunkte, der Therapie- und/oder Beobachtungsdauer, die Maßnahmen gegen Verzerrung etc. auch unter Berücksichtigung des Risikos und des Nutzens der Studie mit ein.

Tab. 1. Prüfplaninhalt und -angaben (Table of Contents Clinical Investigation Plan) – Prüfplananforderungen der MDR [1] und Prüfplananforderungen der ISO 14155 [3].

Angaben im Prüfplan	MDR Anhang XV Kap. 2 Nr. 3	ISO 14155: 2021-05* Anhang A	Kommentar
Titel		A 1.2 a	Der Titel kann bereits eine Beschreibung des Studiendesigns enthalten. Ansonsten sollte das Studiendesign in einem separaten Abschnitt dargestellt werden.
Version und Versionsdatum		A 1.2 c, e	
Seitenzahl und Gesamtzahl der Seiten		A 1.2 e	
sofern zutreffend: Änderungshistorie der Versionen		A 1.2 c	
Abkürzungsverzeichnis, Akronyme, ggf. Definitionen		A 1.2 f	
einmalige Kenn-Nr. der Studie: EUDAMED-Nr. Sponsor-Studiennr.	3.1.1 (Art. 70 (1))	A 1.2 b	Es ist aus der Beschreibung in der MDR nicht erkenntlich, wann das elektronische System die Nummer generiert. Vor Einreichung (analog der EudraCT-Nr. bei Arzneimitteln) oder erst nach Einreichung des Antrags, inkl. Prüfplan. Es ist daher zu empfehlen, dass jeder Sponsor eine zusätzliche sponsorspezifische Identifikationsnr. festlegt, und diese ebenfalls für alle Dokumente verwendet.
Angabe des Sponsors (rechtlicher Vertreter)	3.1.2	A 1.3	Name, Anschrift, Kontaktdaten des Sponsors (und falls zutreffend: des rechtlichen Vertreters)
koordinierender Prüfer (Leiter der klinischen Prüfung)/Hauptprüfer/Prüfer	3.1.3	A 1.4	Einschließlich Adressdaten für jede Prüfstelle, Notfallkontaktdaten des Hauptprüfers sowie die Rolle, die Verantwortlichkeiten und die Qualifikationen der verschiedenen Arten von Prüfern. Gemäß ISO 14155 muss eine vom Prüfplan entkoppelte Liste der Hauptprüfer und Prüfer als eigenständiges Dokument kontinuierlich aktualisiert gehalten werden. Dadurch können andauernde Änderungen und Versionierungen des Prüfplans vermieden werden. Ein separates Dokument ist grundsätzlich auch gem. MDR möglich. Dies sollte aber ausdrücklich im Prüfplan ausgewiesen werden.

Fortsetzung nächste Seite

Dokumente und Prozesse

- ▶ *C.1 Biometrische Studienplanung*
- ▶ *C.2 Trial Master File*
- ▶ *C.3 Klinisches Datenmanagement*
- ▶ *C.4 Validierung von computergestützten Systemen*
- ▶ *C.5 Randomisierung*
- ▶ *C.6 Risikomanagement*
- ▶ *C.7 Monitoring*
- ▶ *C.8 Qualifikation von Prüfer und Prüfstelle*
- ▶ *C.9 Transparenz von Studien und Studiendaten*
- ▶ *C.10 (Probanden-)Versicherung*
- ▶ *C.11 Datenschutz und Datensicherheit in klinischen Prüfungen*
- ▶ *C.12 Compliance – Vertragsgestaltung – Prozesse*
- ▶ *C.13 Honorierung von Prüfern*
- ▶ *C.14 Honorierung betroffener Personen*
- ▶ *C.15 Biologische Proben und Laboranalytik*
- ▶ *C.16 Radioaktive Stoffe oder ionisierende Strahlen*

Teil C

geben, was und in welchem Umfang zu prüfen ist. Die Arbeitsgruppe der GCP-Inspektoren der EMA hat 2013 zum risikobasierten Ansatz Überlegungen in ihrem „EMA Reflection Paper on Risk Based Quality Management in Clinical Trials“ veröffentlicht [6]. Auch die FDA hat dazu im Jahr 2013 eine Guidance verfasst, die mit „Questions and Answers“ ergänzt wurde (April 2023) [7,8].

Die Datenverifizierung (Source Data Verification) mit direkter Einsichtnahme des Monitors in die Original-Krankenakte kann ebenfalls prüfungsspezifisch und risikoadaptiert vom Sponsor im Monitoringplan festgelegt und dabei definiert werden, welche Parameter in welchem Umfang zu prüfen sind.

Auch wenn der Begriff des risikobasierten Monitorings im DIN EN ISO-Standard 14155 für Medizinprodukte nicht benutzt wird, so finden sich doch z. B. in den Abschnitten 5.7, 6.3 und 8.2.4 [2] ähnliche Ansätze.

C.7.1.2 On-site Monitoring

Unter On-site-Monitoring versteht man das Monitoring vor Ort, d. h. an der Prüfstelle. Dabei interagiert der Monitor direkt mit dem Prüfer und dem Assistenzpersonal und hat Zugang zu den Originaldaten einschließlich der Einverständniserklärungen. Hierzu zählen insbesondere:

- *Pre-Study Visit* mit dem Ziel, Interesse und Eignung einer Prüfstelle abzuklären
- *Study Initiation Visit* (Einführungsbesuch)
- *On-site Monitoring Visit*, der Monitoringbesuch zur Kontrolle während der Durchführung der klinischen Prüfung
- *Close-out Visit*, der Abschlussbesuch zur Beendigung einer klinischen Prüfung in der jeweiligen Prüfstelle

Generell sollte der erste On-site Monitoring Visit frühzeitig nach dem Einschluss eines oder weniger Patienten durchgeführt werden. Dabei wird überprüft, ob die vorgegebenen Prüfungsabläufe eingehalten und dokumentiert werden. Mängel können so rechtzeitig erkannt, zukünftig verhindert und Informationsdefizite und Missverständnisse im Prüfungsablauf beseitigt werden.

Verschiedene Abteilungen der Prüfstelle, z. B. die Apotheke oder das Labor, können entsprechend des Monitoringplans ebenfalls besucht werden. Bei komplexen Strukturen, z. B. durch die Einbindung von Satellitenprüfstellen oder einer sog. Site Management Organisation, müssen auch dort Monitoringbesuche eingeplant werden.

C.7.1.3 Off-site Monitoring

Unter Off-site Monitoring versteht man Monitoringaktivitäten, für die keine Anwesenheit vor Ort an der Prüfstelle notwendig ist. Man spricht auch von Inhouse- oder Remote Monitoring. Zu diesen Aktivitäten gehören z. B.:

- Vor- und Nachbereitung der On-site Monitoring Visits
- Prüfung des Fortschreitens einer klinischen Prüfung an einer Prüfstelle anhand der zur Verfügung stehenden elektronischen Systeme (z. B. durch Zugang zum elektronischen Case Report Form (eCRF), zu einem Portal des Zentrallabors, zu einem Portal des Interactive-Response-Technology(IRT)-Systems, zu einem Clinical Trial Monitoring System)
- zeitnahe Nachverfolgung z. B. von unvollständigen Datensätzen oder fehlerhaften Eingaben im Case Report Form (CRF)

Der elektronische Zugriff auf Originalpatientendaten oder auch die Nutzung von Kopien von Originalpatientendaten, bei denen die Patientennamen geschwärzt sind, im Sinne eines Remote Monitorings ist wegen der schwierigen Datenschutzlage und der fehlenden Akzeptanz durch zumindest die europäischen, insbesondere die deutschen Behörden [9] (noch) nicht zu empfehlen. In speziellen Fällen, nach entsprechender Risikobewertung und unter Berücksichtigung spezifischer Vorgaben, eröffnet die europäische „Guidance on the Management of Clinical Trials During the COVID-19 (Coronavirus) Pandemic“ von 2022 [10] die Möglichkeit zur Durchführung eines Originaldatenvergleichs auch off-site.

C.7.1.4 Zentrales Monitoring

Während beim Off-site Monitoring das Hauptaugenmerk des zuständigen Monitors auf den eigenen, betreuten Prüfstellen liegt, ermöglicht das zentrale Monitoring (siehe ICH-GCP 5.18.3 [1]) den Blick auf alle beteiligten Prüfstellen in allen beteiligten Ländern. Das zentrale Monitoring ist darauf angewiesen, dass Daten aus den Prüfstellen zeitgerecht vorliegen und Verknüpfungen mit anderen Daten, z. B. des Zentrallabors, eines IRT-Systems oder des Clinical Trial Monitoring Systems zur Verfügung stehen. Diese akkumulierten Daten werden genutzt, um mit statistischen Methoden, z. B. Trends, Datenausreißer, oder Kennzahlen zur Durchführung der klinischen Prüfung zu identifizieren. Zentrales Monitoring kann auch dabei helfen, zuverlässige Daten und potenziell unzuverlässige Daten zu unterscheiden.

Insbesondere der Blick auf systemische Abweichungen ist hier von Interesse, um die genauen Gründe zu identifizieren, die Auswirkungen zu analysieren und entsprechende Korrekturen einleiten zu können. Dazu gehören auch Maßnahmen, die sich auf die Durchführung und Häufigkeit von On-site und Off-site Monitoring auswirken können.

Der Einsatz von entsprechend geschulten Mitarbeitern bei Sponsor oder einem Auftragsinstitut (Contract Research Organisation, CRO) in einem multidisziplinären Team (z. B. mit Datenmanager, Statistiker, Medical Monitor) ist für die Durchführung unerlässlich (► Kap. A.7.5 Sponsor und CRO).

C.7.1.5 Monitoringberichte

Jegliche Aktivitäten der Monitore vor, während und nach einer klinischen Prüfung sind als spezieller Monitoring Report, z. B. als Pre-Study Visit Report, Study Initiation Visit Report, (Periodic) Monitoring Report, Telephone Report oder Close-Out Monitoring Visit Report, auf den für die jeweiligen Tätigkeiten vorgegebenen und studienspezifisch ergänzten Formblättern zu dokumentieren. Diese Berichte sollen die Situation in der Prüfstelle deutlich beschreiben.

Es hat sich bewährt, die Berichtsformulare als Checklisten zu gestalten, um eine vollständige Dokumentation aller Teilbereiche zu gewährleisten. Die einzelnen Fragen können mit „ja“, „nein“, „nicht zutreffend“ bzw. „nicht durchgeführt“ dokumentiert und zusätzliche Informationen/Klarstellungen in Kommentarfeldern, sofern erforderlich, eingetragen werden.

Auch über das zentrale Monitoring sind Berichte zu erstellen, deren Format an die verwendeten Systeme/Software angelehnt sein sollte.

Monitoring Reports sind vom Monitor zu datieren und zu unterschreiben (ggf. elektronisch), ebenso nach inhaltlicher Überprüfung vom fachlichen Vorgesetzten des jeweiligen Monitors, falls dies in der entsprechenden Prozessbeschreibung so vorgesehen ist. Unverzichtbar ist die zeitnahe Weiterleitung an den Sponsor/Auftraggeber zur Durchsicht und Einleitung weiterer Aktionen, sofern nötig.

C.7.1.6 Monitore

In pharmazeutischen sowie medizintechnischen Unternehmen, klinischen Koordinationszentren und bei Auftragsforschungsinstituten sind für Planung, Organisation und Betreuung klinischer Prüfungen Monitore (Clinical Research Associates, CRAs) zuständig. Sie werden vom Sponsor bestimmt und sind das Bindeglied zwischen Sponsor und Prüfer. Weiter besprechen sie mit dem Prüfer das Ziel einer klinischen Prüfung, die Eigenschaften der Prüfsubstanz/des Medizinproduktes und die Handhabung sowie den zeitlichen Ablauf und Umfang einer vorgesehenen klinischen Prüfung. Auch sollen sie dafür sorgen, dass die Vorschläge und Erfahrungen des Prüfers bei der Erstellung des Prüfplans nach Möglichkeit berücksichtigt werden. Die Aufgaben der Monitore sind in ICH-GCP 5.18.4 [1] bzw. DIN EN ISO 14155 8.2.4 [2] zusammengefasst.

Das Monitoring sollte nur von regelmäßig fortgebildeten Monitoren durchgeführt werden, deren Qualifikationen und berufliche Erfahrung durch ihre Lebensläufe und z. B. durch ihre Teilnahmebestätigungen an Kongressen, Fortbildungen und Schulungen belegt werden können. Ob Monitore regional verschiedene klinische Prüfungen in verschiedenen Indikationsgebieten gleichzeitig betreuen oder indikationsspezifisch (vorüberge-

hend) nur in einem Indikationsgebiet tätig sind, hängt von der internen Struktur des Sponsors/der CRO, der Risikoeinschätzung und Komplexität der klinischen Prüfung ab.

Oft werden auch sog. „Medical Monitors“ im Rahmen des Off-site-Monitorings eingesetzt. Diese Monitore sind darauf spezialisiert, die medizinischen/klinischen Aspekte während der klinischen Prüfung off-site zu überwachen. Das kann reichen von der Überprüfung, ob ein Studienteilnehmer die Ein-/Ausschlusskriterien erfüllt, bevor das Prüfprodukt angewandt wird, über den Check von berichteten unerwünschten Ereignissen und Begleitmedikation bis hin zur Einbindung in zentrales Monitoring. Diese Monitore sind i. d. R. medizinisch vorgebildet, z. T. auch Ärzte.

C.7.2 Aktivitäten vor Beginn einer klinischen Prüfung

C.7.2.1 Monitoringplan

Es ist die Verantwortung des Sponsors, dass der gewählte systematische, risikobasierte Ansatz zum Monitoring von klinischen Prüfungen, die Rationale zur gewählten Monitoringmethode und zum Monitoringumfang dokumentiert wird, z. B. in einem Monitoringplan. Darin sollten Anteil und Zusammenspiel des Monitorings vor Ort an der Prüfstelle (on-site) vor, während und nach der klinischen Prüfung, des Off-site Monitorings und des zentralen Monitorings beschrieben werden. Der Monitoringplan ist vom Sponsor zu erstellen.

Umfang und Art der Monitortätigkeiten richten sich primär nach dem Ausmaß, mit dem die Sicherheit oder das Wohlbefinden der Studienteilnehmer bzw. die Qualität der Daten negativ beeinflusst werden können. Der Plan soll die Monitoringstrategie, die Monitoringaufgaben aller beteiligten Parteien, die anzuwendenden Monitoringmethoden und die Gründe für ihre Verwendung beschreiben. Der Plan soll auch die Überwachung kritischer Daten und Prozesse festhalten. Besonderes Augenmerk sollte auf jene Aspekte einer klinischen Prüfung gelegt werden, die keine routinemäßige klinische Praxis sind und zusätzliche Schulungen erfordern. (ICH-GCP 5.18.3 [1], DIN EN ISO 14155 5.7 [2], [4]).

Beispiel: Themenblöcke für einen Monitoringplan

Risiken, kritische Prozesse und kritischen Daten, die für das Monitoring relevant sind	Eine Referenz zur Risikogesamtbewertung der klinischen Prüfung ist möglich, aber es sollten die Aspekte hervorgehoben werden, die der Monitor im Auge behalten kann. Erläuterungen von spezifischen Aspekten der klinischen Prüfung – z. B. eine bestimmte Methode – auf die beim Monitoring besonders zu achten ist.
Monitoringstrategie	Rationale des risikobasierten Ansatzes für das Monitoring von z. B. ausschließlich klassischem On-site Monitoring, ausschließlich zentralem Monitoring oder einer Kombination aus beidem; auf den vorigen Abschnitt referenzierend sollte erklärt werden, welche Aspekte (Risiken, kritische Prozesse, kritische Daten) durch welche Monitoringmethode adressiert werden. Eine klinische Prüfung der frühen Phase mit einem innovativen, biotechnologischen Produkt benötigt z. B. andere Schwerpunkte oder Methoden im Vergleich zu einer klinischen Prüfung der Phase III mit einer Prüfmedikament aus einer bekannten Substanzklasse oder einem Medizinprodukt.
Monitoringvisiten	Festlegung der Regeln für Besuche inkl. Zeitfenster, Anzahl, Terminierung des ersten On-site Monitoring Visits in Abhängigkeit von der Rekrutierung, Möglichkeiten der Anpassung der Frequenz an die Rekrutierung. Festlegung, unter welchen Umständen zusätzliche Besuche durchzuführen sind, z. B. aufgrund von besonderen Ereignissen in der klinischen Studie oder Auffälligkeiten beim zentralen Monitoring.
Tätigkeiten beim On-site Monitoring	Erläuterungen der Tätigkeiten, die vor Ort durchgeführt werden müssen, inkl. Zeitfenster und Häufigkeit (nicht alle Aktivitäten müssen bei jedem Besuch erfolgen). Beispiele sind <i>Source Data Review</i> und <i>Source Data Verification</i> (mit Definition des Umfangs und ggf. Stichproben), Durchsicht des Prüferordners, Besuch/Überprüfung der Apotheke, Überprüfung der Lagerung von biologischen Proben.

Fortsetzung nächste Seite

Forts.

Vorbereitung von Besuchen und Verlaufsmonitoring (remote)	Beschreibung, wie welche Informationen oder Systeme (z. B. elektronisches CRF, IRT, Datenbank des Zentrallabors) für die Nachverfolgung des Zentrumsfortschrittes und zur Vorbereitung von On-site-Monitoringvisiten zu nutzen sind.
Kommunikation und Eskalation	Beschreibung, wie, an wen and bis wann der Monitor welche Arten von besonderen Vorkommnissen, Verstößen, Abweichungen oder Risiken (zusätzlich zur Dokumentation im Besuchsbericht) kommunizieren muss. Die Referenz zu einem separaten Kommunikationsplan ist auch möglich.
Zentrales Monitoring	Falls es keinen separaten Plan für das zentrale Monitoring gibt: Festlegung der beteiligten Rollen und deren Aufgaben (z. B. Datenmanager, Medical Monitor), Beschreibung der Hilfsmittel, die benutzt werden, der Häufigkeit, der zu verfassenden Berichte, der Kommunikation mit den Monitoren.
Komitees	Beschreibung, welche Komitees (z. B. Data Monitoring Committee) es gibt und welche Auswirkungen das auf die Arbeit der Monitore haben kann.
Monitoringformblätter und -hilfsmittel	Liste der Formblätter, die zu benutzen sind, und Beschreibung, wo/wie auf diese zugegriffen werden kann. Format: allgemeine Übersicht auf die Spezifika der klinischen Prüfung anzupassen.
Referenzen	Hinweise auf die anzuwendende(n) SOP(s) für das Monitoring, ggf. spezifisch in den entsprechenden Kapiteln des Monitoringplans.

C.7.2.2 Monitortraining vor Auswahl der Prüfstellen

Gerade bei multizentrischen und multinationalen klinischen Prüfungen ist es sehr wichtig, die beteiligten Monitore für die Auswahl der Prüfstellen zu trainieren, um die Vorgehensweise über die gesamte klinische Prüfung hinweg zu vereinheitlichen. Je nach Umfang kann dies bei einem Treffen oder auch über Telefonkonferenzen oder Online-Training-Module erfolgen. Folgende Themen sollten abgedeckt werden:

<p>Informationen, z. B. über:</p> <ul style="list-style-type: none"> • das zu prüfende Indikationsgebiet/die zu prüfende Indikation/Erkrankung(en) • die erwartete Studienpopulation und deren typische Begleiterkrankungen und Behandlungen • die Differentialdiagnostik des zu prüfenden Indikationsgebietes/der zu prüfenden Indikation/der Erkrankung(en) • die klinischen und diagnostischen Methoden zur eindeutigen Diagnosestellung der zu prüfenden Erkrankung(en) • die Therapie(n) der zu prüfenden Erkrankung(en) • die Studienmedikation, deren pharmakologische Eigenschaften (Klassifikation, Vor- und Nachteile gegenüber der(n) akzeptierten Standardtherapie(n), Verträglichkeitsprofil, Handhabung) • das zu prüfende Medizinprodukt • die Inzidenz der zu prüfenden Erkrankung(en) bei niedergelassenen Ärzten, in Spezialambulanzen, in Kliniken und Spezialkliniken
<p>Aspekte in der Handhabung der während der klinischen Prüfung von Prüfstellen und Teilnehmern zu verwendenden Hard- und Software, z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eCRFs, Electronic Data Capture (EDC) • (electronic) Patient Reported Outcome (PRO) • Tagebücher, die für die Prüfstellenauswahl relevant sind
<p>Besprechung und Diskussion, z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • des Prüfplans • der Durchführbarkeit der Prüfung in den vorgesehenen Ländern im geplanten Zeitraum • des Prüfbogens und weiterer Dokumentationen • der Drug Accountability/Device Accountability: Überprüfung und Dokumentation • der Anforderungen an die Einholung der Probanden-/Patienteneinwilligung • der Anforderungen zur Erfassung der Prüfproduktsicherheit und der Meldepflichtungen von Vorkommnissen, UEs, UAWs, SUSARs

Fortsetzung nächste Seite

Anhang

- ▶ *Abkürzungen und Akronyme*
- ▶ *Die Autoren*
- ▶ *Autorenverzeichnis*
- ▶ *Sachverzeichnis*

Sachverzeichnis

3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung	90	- medizinische	332
4. AMG-Änderungsgesetz	75	-- klinische Prüfung	340
- klinische Prüfungen		-- Zweckbestimmung	332f
-- Änderungen	76	- mHealth	340
Abweichung		Arbeitnehmererfinder	696
- nicht kritische	549	Arbeitnehmererfindervergütung	696
Adverse Drug Reaction		Arbeitnehmererfindungsgesetz	690, 695
- Definitionen	175	Arbeitsergebnisse	
Adverse Event		- schutzrechtsfähige	695
- Definitionen	175	Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen	
Änderung		in Deutschland (AKEK)	92, 77, 696
- nicht signifikante	247	Archivierung	72, 424, 516, 539, 663
- signifikante	245f	- Datensicherheit	519
- wesentliche	71	- PDF/A-Format	517
Änderungsmanagement	542	- Speichermedien	517
Äquivalenzprinzip	693	Archivierungsfrist	370, 519
- Verhaltenskodex	690	Artikel-57-Datenbank	78
AESI-Meldung		Arzneimittel	
- Sponsor	271	- Abgrenzung Medizinprodukt	308
AKEK	77, 92, 696	- homöopathische	42, 140
Akkreditierung	461, 720	- Inverkehrbringen	34
- Labor	721, 727f	- traditionelle pflanzliche	42
- Laboratorium	721	Arzneimittel für neuartige Therapien	35, 94, 110
Akzeptanztest	549	- Regelungen	45
ALCOA	404f	Arzneimittel für seltene Erkrankungen	43
AMG	205, 216	Arzneimittel für seltene Leiden	123f
- ATMP		Arzneimittel-Härtefall-Verordnung	40
-- Sonderregelungen	98	Arzneimittel-Härtefallprogramm	40
- gesetzliche Anforderungen		Arzneimitteldefinition	309
-- Schutz des Menschen	612	Arzneimittelprüfrichtlinien-Verordnung	35
- Gewebespende	98	Arzneimittelwirkung	
- Gewebezubereitungen	99	- unerwünschte	175
- Investigator	206	-- Inzidenz	193
- Qualitätsmanagement	208	ASR (Sicherheitsbericht)	244
- Zellspende	98	ATMP	35, 94
AMNOG	44, 505	- Abgrenzung	
Anticipated Therapeutic Dose Range	61	-- Gewebezubereitungen	94
Antragsdossier	71	-- Stammzelltherapien	94
Antragstellung auf Genehmigung	396	- Anwendung	98
Anwendungsbeobachtung	87	- aseptische Herstellung	100
- Studienziele	87	- CAT	97
Anwendungspopulation	82	- EMA	
Anzeigepflichten		-- Innovation Task Force	97
- BOB	87	- Freigabe	101
App		- GCP-Leitlinien	102f
- Abgrenzung Medizinprodukt	333	- GMP-konforme Herstellung	99
- eHealth	340	- GMP-Leitfaden	99ff

ATMP					
- Gute Klinische Praxis	101	Benannte Stelle		95, 372	
- GVO	101	- Audit		372	
- Herstellung	100	Beobachtungsstudie			
- IMPD	104	- klinische		319	
- Inverkehrbringen	98	Berichtspflichten			
- Klassen	95	- Adverse Event of Special Interest		187	
- Klassifizierung	95ff	- Prüfer		182	
-- PEI-Schema	96	- Sondersituationen		187	
- klinische Prüfung	98	- Special Situations		187	
- Kombinationsprodukt	104	- Sponsor		182	
- Krankenhausausnahme	99	- Übergangsfrist			
- Lagerung	100	-- VO (EU) 536/2014		240	
- Leitlinien	106	Bestechlichkeit		689	
- Medizinprodukt	104	Bestechung		689	
- nichtklinische Studien	103	betroffene Person		70	
- Personalisierte Medizin	129	Bewertung			
- Produktion	100	- klinische		317	
- Prüfplan		-- Medizinprodukt		372	
-- Biopsatentnahme	104	Bewertungsbericht		70	
- Prüfpräparat	99, 103f	Bewertungsverfahren			
- Qualitätstest	100	- Bericht		70	
- Regelungen	35, 45	- koordiniertes			
- Rückstellmuster	105	-- MDR		324	
- Sicherheitsberichtserstattung	105	BfS-Anzeigeverfahren			
- Studiendesign	102	- Ablauf		744f	
- Verordnung	94f, 97f	- Voraussetzungen		746	
- Zertifizierung von Unterlagen	45	BfS-Checkliste		745	
- Zulassung	97, 102	BfS-Einreichung			
Audit	196, 367, 697	- Verfahrensauswahl		742	
- Benannte Stelle	372	BfS-Genehmigungsbescheid		741	
- Ergebnisse		BfS-Genehmigungsverfahren			
-- EMA	213	- Ablauf		743	
- Management	202, 204	- Formblätter		742	
- Qualifizierungs-	403	- inhaltliche Prüfung		743	
- Remote	212	- Vollständigkeitsprüfung		743	
Audit Trail	371, 404, 536, 542	- Voraussetzungen			
Audit-Programm	373	-- fiktive Genehmigungen		744	
Auditor		BfS-Registrierung			
- Qualifikation	210f	- EK		747	
Aufklärung		BGebV BMG		79	
- Minderjährige	278	Bias		554	
Aufklärung, schriftliche		- Selection		563	
- Sorgeberechtigte	112	Biased Coin		563	
Aufsichtspflicht	547	Bid Defense Meeting		257	
Auftragsforschungsinstitut	403	Bioanalytical Method Validation		723	
Auftragsforschungsunternehmen	394	Bioanalytical Report		724	
Auftragsverarbeitung	656	Biomarker		724f	
Aufwandsentschädigung	712	Biosimilars		36	
- Patienten	712	BOB			
- Probanden	710	- Anzeigepflichten		87	
Ausschuss für Humanarzneimittel	37	Bonferroni-Regel		499	
Auswertung		Bring Your Own Device		68	
- statistische	412	Bundesamt für Strahlenschutz (BfS)		739	
Auto-Kodiersysteme	537	Bundesoberbehörde		113	
Batch Certificate	152	- Korrekturmaßnahmen		413	
Behandlungszuordnung	555	- Pilotprojekt		77	
- Randomisierungsmethoden	554	BYOD		68	
Belastungsgrad	173	CAPA	205, 208, 210, 213ff, 370, 572		

CAPA-Plan		- IRT	543
- Effektivitätsmessung	205	- Schnittstellen	549
- Follow-up	205	Conditional Marketing Authorisation	110
Case Report Form (CRF)	404, 526	Confirmation of Compliance	152
- Datenmanagement	521	Contract Research Organisation	
CAT		- Outsourcing	238
- Aufgaben	97	CORE Reference	284
CDISC	526f	Corrective and Preventive Action (CAPA)	205, 208, 210, 213ff, 370, 572
CE-IVD	723	COVID-19-Impfstoffkandidaten	40
CE-Kennzeichnung	374	CRF	411, 531
- Medizinprodukt	313	CRF-Ausfüllhilfe	534
Centralised Procedure	34	CRO	218
Chargenzertifikat	152	- Angebotsanfrage	254
CIR		- Angebotsprüfung	254
- Inhalt	443	- Aufgaben	247ff
CIR-Einreichung		- Auswahlkriterien	252
- Fristen	442	- Auswahlprozess	253
- weitere Anforderungen	443	- Definition	238, 241
CIR-Erstellung		- Letter of Authorization	251
- häufige Probleme	445	- Quality System Inspection	198
- Struktur	446	- Verantwortlichkeiten	247ff
- wichtige Dokumente	444	- Zusammenarbeit Sponsor	260
Clinical Evaluation Assessment Report	442	CRO-Auswahl	
Clinical Evaluation Report	442	- Scorecard	258
Clinical Investigation Plan	387	Cross-over-Design	491
- Table of Content	381	Crossover-Studie	562
Clinical Investigation Report	442	CSR	283
Clinical Laboratory Improvement Amendments	721	- Anlagen	285
Clinical Safety	175	- Einreichung	286
Clinical Study Report		- Erstellung	286
- Inhalt Vorlagen	287	- Erstverwendungs-	285
- Zielsetzung	283	- Synopse	284
Clinical Trial		- Titelseite	284
- Non-substantial Changes	409	- Vorlagen	284
Clinical Trial Information System	238, 244	CT-3-Leitlinie	175
Clinical Trial Module	188	CTIS	67, 607
Clinical Trials Information System	67	- Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse	74
Clock-Stop	398	- Transparenz	73
Close-out Monitoring	601	Data Base Lock	413
Close-out Visit	576	Data Monitoring Committee	406f
Cluster-Randomisierung	563	- Charta	411
Co-Sponsoring	239f	Data Review Meeting	537
Committee for Advanced Therapies	97	Data Safety Monitoring Committee	394
Committee for Medicinal Products for Human Use	37	Data Sharing	607, 609
Common European Submission Platform (CESP)	91	Data Sharing Plan	609
Common Technical Document (CTD)	52, 283	Datenbank	
- CTD Triangle	52	- Schließen	413, 538
- CTD-Modul		Datenübermittlung	
-- Zertifizierung	97	- Drittstaaten	641
COMP	123	- Fehlversand	666
Compassionate Use	40	- Verstoß	667
Compliance	549, 688	Datenerhebung	532
Computergestütztes System	542	- prospektive	85
- Validierung	542	- retrospektive	85
Computersystem	542	Datenexport	532
- CTMS	543	Datenintegration	533
- EDC	543	Datenintegrität	538, 543
- eTMF	543		

Datenmanagement	206, 209, 211, 521	- Einwilligungserklärung	696
- klinisches	527	Datentransfer	538
-- Prozesse	525	Datenvalidierungsplan	535
Datenmanagementplan	412, 530	Datenverarbeitung	405
Datenmanagementprozess		Datenweitergabe	
- Auslagerung		- Standardvertragsklauseln	697
-- CRO	546f	DDC	340
Datenpunkt	532	Decentralised Procedure	41
Datenqualität	536	Deferral	116
Datensammlung		Delegation Log	268, 356, 358f, 404, 451ff
- prospektive	87	Design	
Datenschutz		- adaptives	495
- anonyme Daten	628	- Add-on-	493
- Auftragsverarbeiter	631, 632, 644, 656ff, 670, 673f, 681, 685ff	- Enrichment	492
- Auftragsverarbeitung	632, 654ff, 658, 666f, 673f, 685f	- faktorielles	491
- Betroffene	627, 630, 633f, 637, 643, 658ff, 667, 676f	- Randomized Withdrawal	492
- Betroffenenrechte	633, 640f, 653, 658f, 673, 676, 678	- sequenzielles	495
- Datengeheimnis	653, 664ff	Deutsche gesetzliche Unfallversicherung (DGUV)	604
- Datenschutz-Folgenabschätzung	656, 670, 674ff, 679, 687	Deutsche Medizinprodukteinformati- und Datenbanksystem	398, 410
- Datenschutzkonzept	653, 670, 674, 676, 679	Development Core Safety Information	
- Depseudonymisierung	661f, 672	- Definition	178
- Drittstaaten	641ff	Development Safety Update Report	190
-- Datenschutzniveau	643	- Definition	178
- Einsicht durch Unbefugte	664	dezentralisiertes Verfahren	41
- Einwilligung	630ff, 647ff, 655, 658, 660, 662, 670ff, 681f, 684	Diensterfindungen	695
-- Anforderungen	640	Dienstherrngenehmigung	698
-- Strahlungsanwendung	639	Digital Drug	332
- Einwilligungserklärung	640	DIMDI	607
-- Form	640	DIN-ISO-Normen	
- EU-Standardvertragsklauseln	643f, 658	- Anforderungen Prüfprodukte	347
- gemeinsame Verantwortlichkeit	630f, 655f	DIN EN ISO 13612	720
- Identifizierbarkeit	628	DIN EN ISO 14155	720
- Informationspflichten	633, 637f, 640, 653, 656, 673	DIN EN ISO 15189	721
- Löschung	630, 633, 637f, 649f, 652f, 658ff, 667, 672ff	- Laboratorien	721
- Meldepflicht	664, 666ff	DIN EN ISO-Norm	
- Pseudonymisierung	629, 636, 638, 645, 651, 654, 660ff, 668, 672, 677, 680, 686	- Qualitätsmanagement	367
- Rechtsgrundlage	632ff, 638, 649, 655, 660, 671	DIN EN ISO/IEC 17025	721
- Schweigepflicht	628, 634, 646, 657, 664ff	- Laboratorien	721
- technische und organisatorische Maßnahmen	629f, 645, 650f, 654, 656	DIN ISO 19011	
- Transfer Impact Assessment	644f	- Audit	
- USA	642	-- Dokumentation	205
- Verantwortliche	630, 633, 637, 640, 643f, 647f, 650f, 656ff, 669f, 674, 679f, 685	Direct Data Capture Tool	340
-- Verarbeitungsverzeichnis	674	DMIDS	336, 398, 410, 413f, 607
- Verantwortlichkeit, gemeinsame	631	Dokumentation	
- Verarbeitung personenbezogener Daten	389	- technische	351
- Verarbeitungsverzeichnis	670, 673, 676, 679, 686f	Dokumentationsbogen	531
- Versand	640, 664f, 669, 686	Dokumentationspflichten	
- Verstoß		- Prüfer	269
-- Meldepflicht	668	Dokumentationsprinzip	
- Zweckbindung	633, 638, 648f	- Verhaltenskodex	690
Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO)	371, 696	Dosis-Eskalationsstudie	562
Datenschutzrecht		Dosis-Wirkungs-Beziehung	490
- Einwilligung	423	Drug Accountability Log	168
		Drug Accountability Log	168
		DS-GVO	371, 696
		Durchführbarkeitserhebung	394
		Durchführbarkeitsstudie	376

Durchführungsverordnung (EU) 2017/556		Erfassungssystem	
– Inspektion	244	– DIMDI	408
eConsent	342	Erfindungen	695
eCRF-Qualifizierung	548	– Hochschulbereich	
eDiary	340	– negatives Publikationsrecht	696
Edit Check	535	– Vergütung	696
eHealth	340	Ergebnisveröffentlichung	608
Einwilligung		Erhebungsbogen	387, 404, 411
– Datenschutz	636	Erkenntnismaterial	135
– datenschutzrechtliche	423	Erstattung	
– Datenverarbeitung		– Fahrtkosten	712
– personenbezogene	696	Erstverwendungs-CSR	285
– freiwillige	388	Erwachsene	
– in die Teilnahme	422f	– nicht einwilligungsfähige Patienten	173
– – Widerruf	424	Estimand	475
– Minderjährige	278, 388	Ethik-Kommission	121, 397, 435
– nach Aufklärung	436	– AKEK	696
– – besondere Fälle	437	– berufsrechtliche Beratung	403
– – IVDR	436	– beteiligte	398, 410
– nicht einwilligungsfähige Person	388	– BfS-Registrierung	
– Prüfungsteilnehmer	262	– – Aufgaben	
– schriftliche		– – Prüfauftrag	747
– – Sorgeberechtigte	112	– Frist Valdierung	398
– Verarbeitung personenbezogene Daten	389	– Genehmigung	
Einwilligungserklärung		– – implizite	410
– datenschutzrechtliche	640, 696	– Genehmigungsverfahren	76
Einwilligungsfähigkeit		– Geschäftsverteilungsplan	76
– Prüfungsteilnehmer	360	– IVD-Studien	
elektronische Krankenakte	68	– – klinische Restproben	438
elektronische Signatur	68	– Korrekturmaßnahmen	413
elektronische Unterschrift	285	– Liste registrierte EK	76
EMA		– signifikante Änderungen	247
– Audit	210	EU	
– Klassifizierung	205	– Wissenschaftliche Leitlinien	50
– Wissenschaftliche Beratung	51	EU-Importeur	153
– Zusammenarbeit mit WHO	68	EU-Innovative Network	51
EMA-Leitlinie		EU-Referenzlaboratorium	461
– computergestützte Systeme		– Kriterien	462
– – klinische Forschung	68	EU-Richtlinie	
EMA-Policy 0070	283	– EURATOM	739
Endpunkt		EU-Richtlinie 2001/20/EG	218
– ko-primärer	499	EU-Verordnung	
– primärer	483	– 2017/745 (MDR)	345
– sekundärer	483	– 2017/746 (IVDR)	345
– – Key Secondary Endpoint	483	– 2022/112 (Übergangsbestimmungen)	345
– Surrogat-	486	– 536/2014	217f
– zusammengesetzter	485	EUDAMED	350, 398, 409, 412, 414, 463, 607
Entblindung	189, 421f, 558	– Datenbank	336
– Online-	558	– Nummer	397
– Zeitpunkt	558	EudraCT	607
Entblindung, Notfall	189, 421f	– Nummer	90
– Prüfpräparat	170	– Register	608
ENTR/CT 2	92	EudraLex	50
Entschädigung, finanzielle	713	EudraLex Vol. 10	90
– Probanden	710, 713	EudraVigilance-Datenbank	188
Entwicklungstoxizität	58, 62	EURATOM-Richtlinie	739
Entwicklungsvalidierung	371	European Public Assessment Report	38
ePRO	340, 526	Expertise	
Equipoise	379	– medizinische	388

explorative Studie	319	- explizites	91
Extended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary	74, 78	- nationales	
Extrapolation		-- MDR	324
- Untergruppen	47	Generischer Antrag	36
Fachinformation	46	Genotoxizität	57
Fahrtkosten		Gentherapeutika	
- Erstattung	712	- Leitlinien	106
-- Probanden	710	Gewebeprodukte, biotechnologisch bearbeitete	
Fallzahl	388	- Leitlinien	107
Fallzahlschätzung	488	Gewebezubereitung	95
FAS	564	GKV-Spitzenverband	44
Feasibility Questionnaire	394, 582	Global Harmonization Task Force	458
First-in-Human	61	GMP	
FMEA	570f	- ATMP	99
Follow-up		GMP-Leitfaden	
- Studienverträge	700	- ATMP	100f
Fördermittel	709	GMP-Leitlinien	
Forschungsergebnisse		- neuartige Therapien	99
- Publikationsfreiheit	697	Good Clinical Practice Inspectors Working Group (GCP IWG)	296
Framework	341	Gruppengröße	
- ResearchKit	341	- balancierte	555f, 558, 562
Fristen		- unbalancierte	555f, 558, 562
- Datenspeicherung	390	gruppensequenzieller Plan	503
Full Application	36	Gutachten	
Full-Analysis-Set	564	- analytisches	35
GCLP	717	- klinisches	35
GCP-Inspektion	197	- pharmakologisch-toxikologisches	35
- dezentrale Zulassungsverfahren	301	Gute Laborpraxis (GLP)	54, 62, 716, 737
- Durchführung	300	GVO	
-- national	300	- ATMP	101
- Europäische Rechtsvorschriften	294	Haftung	
- Gebühren	79, 199	- Schadensersatz	694
- Koordination EMA	297	- Studienvertrag	694
- Maßnahmen		Haftungsbegrenzung	
-- inspizierende Behörde	302	- Probandenversicherung	694
-- inspizierte Einrichtung	302	harmonisierte Norm	367
- Sanktionen	199	Harmonisierung	
- Sponsor		- Normen	314
-- Maßnahmen	302	Harmonisierungsverfahren	
- Transparenz	199	- freiwilliges	77
- Verfahren der gegenseitigen Anerkennung	301	Häufigkeitsangaben	192
- zentrale Zulassungsverfahren	301	Hauptprüfer	69, 415ff, 426ff, 435, 438
- zulassungsbezogen	301	- Kommunikation EK	435
GCP-Inspektionen		- Leistungsstudien mit IVD	434
- Gebühren	79	Health Technology Assessment	46, 129
GCP-Inspektionsaktivitäten		- EU-Verordnung	47
- internationale Zusammenarbeit	303	Health-Care-Compliance(HCC)-Grundsätze	702
GCP-Inspektionsbericht	297	Helsinki-Verfahren	311
GCP-Inspektionsergebnisse		Herzklappenskandal	688
- gegenseitige Anerkennung	295	Hilfspräparate	195
GCP-Verordnung	238	- zugelassene	78
- Meldepflichten	185	Homöopathische Arzneimittel	36, 42, 140
gemeinsame Verantwortlichkeit	654	- Ähnlichkeitsregel	141
Gemeinschaftskodex		- Arzneimittelprüfung an Gesunden	141
- Humanarzneimittel	34	- Erstverschlimmerung	143
Genehmigung		- Individualisierung	144
- implizite	409	- Kommission D	140
Genehmigungsverfahren		- Potenzierung	141

Homöopathische Arzneimittel		Informed Consent	342
– RedHot-Kriterien	145	Initialdosis	
– Repertorisation	141	– maximale	61
Honorar		Initiierungsbesuch	
– Probanden	710ff, 714	– klinische Prüfung	404
Honorierung		Innovative Medicines Initiative	605
– Gesamtleistungsrechnung	704	Inspection Readiness	209
– Kosten	702	Inspektion	
– Prüfer	702	– Begriffsdefinition	294
Hosting	546	– Definition	449
Hostingdienstleister	547	– Dokumentation Prüfprodukt	357
HTA-Verordnung	47	– Durchführung	215, 451
Hypothesenbeschreibung	388	– Mängel	454
ICH	117	– Mangelfeststellung	359
ICH E6 (Guten Klinischen Praxis)	567	– Medizinprodukte	449f
ICH-E-Guidelines		– klinische Prüfung	450
– Studienplanung	224	– Prüfinhalte	356
ICH-GCP		– Prüfprodukt	356f
– Aufklärung Prüfungsteilnehmer	273	– Prüfpunkte	452
ICH-GCP E6(R2)	227f, 238f, 241f, 249, 283	– Schwerpunkte	296
– Kap. 8 Relevante Prozesse und Dokumentation	228ff	– unangekündigte	451
– Sponsor	223	– Zeitpunkt	296
ICH-GCP-Guidelines	217	Inspektionsdurchführung	
ICH-Guidelines		– Harmonisierung	296
– Übersicht		Inspektionskoordinator	214
– Efficacy	221f	Inspektionspsychologie	214
– Multidisciplinary	220f	Inspektionsteam	296
– Quality	219f	Inspektionsverfahren	
– Safety	222f	– EMA	296
ICH-Leitlinien	50	Inspektor	
– klinische Prüfung	218	– Befugnisse	297
– Leitlinie E3	284	– Geheimhaltungspflicht	296
ICMJE	609	– klinische Prüfung	
Identification Log	405	– Unterlageneinsicht	451
IFCC	723	– leitender	301
IIT	113	– Nachinspektion	454
Immunotoxizität	60	– Qualifikation	295
Impfstoffe		– Unparteiligkeit	296
– Entwicklung	112	– Unterrichtungspflichten	302
In-vitro-Diagnostikum	720, 723	Intensität	179
– Kennzeichnung	353	Intention zur Behandlung	564
– KI-System	456	Intention-to-Treat-Prinzip	564
– klinische Leistungsstudien	433	– as Randomized	564
– Konformitätsbewertung	459	– as Treated	564
– Kurzbericht Sicherheit und Leistung	463	Interactive Response System	526
– Lagerung	354	Interactive Web Response System	557
– Leistungsstudie	351	– Entblindung	170
– Produktion	353	Interessenkonflikt	698
– regulatorische Rahmenbedingungen	455	International Clinical Trials Registry Platform	68
– Risikoklassifizierung	458	International Committee of Medical Journal Editors	609
– Software	333	International Medical Device Regulators Forum	335, 458
– technische Dokumentation	355	Inverkehrbringen	
– Transport	354	– Arzneimittel	34
– Überwachung	359	– Genehmigung	37
– Unique Device Identification	463	– klinische Nachbeobachtung	376
Indikation		Investigational Medicinal Product	148
– rechtfertigende	740	Investigational Medicinal Product Dossier	148
Industrieverbände	689	Investigator	205f
		Investigator File	427

Investigator Initiated Trial	113, 320	- computergestützte Systeme	
Investigator Site File (ISF)	412, 510f	-- EMA-Leitlinie	68
Investigator's Brochure	356	klinische Nachbeobachtung	320
Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen	193	klinische Prüfearzneimittel	147
Ionisierende Strahlen		klinische Prüfung	
- Versicherungspflicht	616	- 3. Bekanntmachung	90
IRT	526	- 4. AMGÄndG	
ISF		-- Änderungen	76
- Struktur	513	- Abbruch	72
ISO-Norm 9001	209	- AMG	203, 205
- Qualitätsmanagement	202	- App, medizinische	340
- Qualitätsnorm	206	- ATMP	98f
ISO-Norm 13485	347	- Beginn	70, 72
ISO-Norm 14155	347ff, 351	-- Voraussetzungen	402
- Anhang A	387	- Begriffe	346
- Annex B	391	- belastendes Verfahren	402
- Prüfplan		- Bericht	414
-- Anforderungen	381	-- Medizinprodukt	442
ISO-Norm 14971	347, 407	- Budget	396
ISO-Norm 15223-1	350	- Datenschutz	
ITT	564	-- technische und organisatorische	
- Prinzip	500	Maßnahmen	654
IVD		- Definition Sponsor	239
- Bestandsprodukt	468	- Design	378
- Prüfstelle	434	- Ende	70, 72, 413
- Software	456	- Endpunkte	47
- Studien		- Ergebnisse	
-- klinische Restproben	438	-- Zusammenfassung	72
IVDR	333	-- Zusammenfassung laienverständlich	72
- Diagnostikum		- Fallzahlkalkulation	378
-- therapiebegleitendes	456	- Finanzierung	702
- Einwilligung nach Aufklärung	436f	- homöopathische Arzneimittel	141
- Kit	457	- Initiierungsbesuch	404
- Prüfer	433	- im Notfall	171
IWRS	557	- invasives Verfahren	402
Joint Clinical Assessments	47	- konfirmatorische	319, 376, 378
Joint Scientific Consultation	48	- kontrollierte	53
Karzinogenität	58	- laborrelevante Informationen	726
Key Performance Indicator	205, 569	- Leiter	398, 415f, 418ff, 431f
Key Risk Indicator	569	- Maßnahme	
KI-System		-- belastende	399
- als IVD	456	- Medical Device Software	336
Kinder		- Medizinprodukte	
- Untergruppen	112	-- Antragstellung	401
Kinderarzneimittel	109	-- implizite Genehmigung	401
- Verordnung	44,134	- nichtkommerzielle	205
Kit	457	- Notfallsituation	362
Klassifizierung		- Notifizierung	399
- Medical Device Software	334	- ordnungsgemäße Durchführung	412
- Verfahren	97	- Outsourcing	259
Klassifizierungsregeln	372	- Personalschulung	165
klinische Beobachtungsstudie	319	- Phytopharmaka	136
klinische Bewertung	375	-- Besonderheiten	136
- Medizinprodukt	317, 372, 441	- placebokontrollierte	118
- Plan		- Planungskomponenten	226
-- Mindestanforderungen	375	- pivotale	376
klinische Daten		- Planungsübersicht	233
- Medizinprodukt	372	- PMCF	376
klinischen Forschung		- Produktkennzeichnung	350

<i>klinische Prüfung</i>		Kostentreiber	708
– Prüfungskonzept	120	Kostenverwaltung	704
– Prüfungsteilnehmer		Kostenzunahme	
-- Belastungsgrad	268	– Studiendauer	706
– sonstige	367	Krankenanakte	
-- Antrag	400	– elektronische	68
-- Anzeigepflicht	410	Labor	
-- Begriffsbestimmungen	374	– Akkreditierung	720, 726
– Sponsor	202, 206	– Auswahlkriterien	727
– Sponsor Verpflichtungen	244	– lokales	729
– Überwachung	450	– Präanalytik	730
– Validität	407	– Qualitätsanforderung	716
– Versicherungspflicht	620ff	– Zentrallabor	729
– Zusammenfassung	414	Laboranalytik	716
klinische Studien		Laboratory-Developed Tests	462
– Versicherungsbedingungen	619	Laborbefund	735
– Versicherungspflicht	612	Laborhandbuch	732
klinische Studienplanung		Laborkit	733
– ICH-Guidelines	223	Laboruntersuchungen	
klinische Überlegenheit	43	– Anforderungen	725
Kodierung medizinischer Begriffe	536	Lagerung	
Kombinationsprodukt	308, 311	– Prüfpräparat	166
– ATMP	95, 104	Laien-Zusammenfassung	286
– Hauptwirkung	95	Laienbericht	608
-- bestimmungsgemäße	311	Landesbehörde	
– physikalische Wirkung	311, 322	– Überwachung Medizinprodukt	450
– physikochemische Wirkung	311	– zuständige	
Kommission D		-- Einstufung Studie	86
– homöopathische Arzneimittel	140	Langzeitarchivierung	517
Komplementärmedizin	142	Layerpersons	
Kompromisse		– CTR Summary	286
– Vertragsverhandlung	699	Lebensmittel	89
konfirmatorische klinische Prüfung	319	Legacy Device	468
Konformität	368	Leistungsanforderung	
Konformitätsbewertung	368	– Medizinprodukt	322
– Validität, wissenschaftliche	464	Leistungsstudie	
Konformitätsbewertungsverfahren	316	– Begriffe	346
– Expertengremium	460	– In-vitro-Diagnostika	351, 433
Konformitätsverfahren	374	– IVD-Herstellung	353
Kontrolle		– Überwachung	450
– externe	494	Leiter	
– historische	494	– klinische Prüfung	76, 415, 418ff, 431f
Kontrollgruppe	379, 476, 478	-- Anforderungen	264
Koordinationszentren für die klinische Prüfung	113	-- Definition	263
koordinierender Prüfer	285, 420	Leitlinien	
Koordinierungsgruppe Medizinprodukte	309	– ATMP	106
Korrektur- und Präventivmaßnahmen, siehe CAPA	205,	– Gentherapeutika	106
208, 210, 213ff, 370, 572		– Gewebeprodukte, biotechnologisch	
Korruptionsdelikt	688, 698	bearbeitete	107
Kosten		– Zelltherapeutika, somatische	107
– Berechnung	707	Lieferanten-Audit	543
– Gemeinkosten	707	Lieferkette	546
– Kalkulation	708	Lifecycle-Management	175
– Personal	706	Line Extensions	115
– Set-up	706	Manual on borderline and classification	311
– ungeplante	708	MDCG	309, 315, 332, 377, 406
Kostenkontrolle	704	– Formulare	398
Kostenplanung	704f	MDCG-Leitlinie	311
– Overhead-Kosten	705	MDCG-Leitlinie 2021-6	408

MDR			
- Bewertungsverfahren			356
-- koordiniertes	324		313
- Genehmigungsverfahren			309
-- nationales	324		322
- koordiniertes Verfahren	398		380
- Medizinprodukt	333		333
- nationales Genehmigungsverfahren	325		309
- Prüfplan	324		380
-- Anforderungen	381		313
- Verfahrensdauer	399		309
- Zweckbestimmung	332f		345
MEDDEV	315		367
MedDRA	536		322
Medical Device Coordination Group (MDCG)	309, 315, 332, 377, 406		441
Medical Device Software	332, 333		323
- Abgrenzung			356
-- Medizinprodukt	332		450
- Klassifizierung	334f		451
- Klassifizierungsregeln	334f		350
- klinische Prüfung	336		358
- Normen	338		363
- rechtlicher Status	333f		311
Medikations-Kit	558f		319
Medizinische Forschung			334, 406
- Berechtigter	748		Medizinprodukte-Informations- und Datenbanksystem
- Definition	740		336
- Einreichungsbedürftigkeit	740		deutsches
Medizinprodukt	89, 95, 506		Medizinprodukteverordnung (MDR)
- Abgrenzung			720
-- Arzneimittel	308		Meldepflichten
-- Medical Device Software	332		- GCP-Verordnung
- Anforderungen Sponsor	323		185
- Antragstellung			182f
-- Verfahren	399		- Prüfer
- ATMP	104		182f
- Begriffsbestimmung	308		- Sponsor
- CE-Kennzeichnung	313		364, 407
- Einstufung			Meldeverpflichtung
-- ohne CE-Kennzeichnung	321		Member State Concerned
-- Zweckbestimmung, medizinische	308		71
- Entwicklungsplanung	372		Metaanalyse
- Gebrauch			502
-- bestimmungsgemäßer	372		Methodenvalidierung
-- geänderter bestimmungsgemäßer	321		722
- Gebrauchsanweisung	357f		- analytische Kenngrößen
- immunologische Wirkung	309		722
- Inspektion	449		Metrik
- Inspektoren	450		534
- Inverkehrbringen	406		mHealth
- Kennzeichnung	358		340
- Klassifizierung			Mikrodosierung
-- Zweckbestimmung	336		63
- klinische Bewertung	371		Minderjährige
- klinische Entwicklung			171
-- Stadien	376		- Einwilligung
- klinische Prüfung	367		278
-- sonstige	442		Minimal Anticipated Biological Effect Level
			57, 61
			minimalinterventionelle Prüfung
			69
			Mitgliedstaat
			70
			- berichterstattender
			71
			- betroffener
			Monitor
			577, 588, 600
			- Medical
			578
			Monitoring
			367, 566f, 569, 575, 697, 700
			- ATMP
			106
			- Close-Out
			601
			- Report
			577
			- risikobasiertes
			575
			- zentrales
			577, 599
			Monitoringbericht
			408
			Monitoringplan
			392, 575, 578
			- Themenblöcke
			578

Monografien		Orphan-Arzneimittel	109
– pflanzliche	134	– personalisierte Medizin	124
Monografierung		Outsourcing	253, 259
– pflanzliche Stoffe	134	Outsourcing-Modelle	
MPDG		– Definition	259
– Restprobe	466	Packungsbeilage	46
Multiplizität	499	Paediatric Committee	109
Musterverträge	699	Paediatric Investigation Plan (PIP)	114, 226
– Geschäftsbedingungen		Paediatric Use Marketing Authorisation	109
– – allgemeine	699	PAES	37, 82
– Studienvertrag	691	– AMG-Anforderungen	85
Mutual Recognition Procedure	41	– behördliche Auflage	
Nachbeobachtung		– – mit Zulassungserteilung	83
– klinische	320	– behördliche Auflage	
Nahrungsergänzungsmittel	89	– – nach Zulassungserteilung	83
Nebentätigkeitsgenehmigung	698	– rechtliche Grundlagen	85
Nebenwirkung		– Scientific Guidance	83
– unerwartete	181	PASS	37, 82
Nebenwirkung, mutmaßliche unerwartete schwerwiegende		– AMG-Anforderungen	85
– Definition	177	– behördliche Auflage	
nicht einwilligungsfähige Erwachsene	171	– – mit Zulassungserteilung	82
nicht einwilligungsfähige Patienten	173	– behördliche Auflage	
Nichtinterventionelle Studie (NIS)	69, 84, 380	– – nach Zulassungserteilung	82
– Definition	84	– rechtliche Grundlagen	85
– Kriterien	86	Patient Reported Outcome	340, 487
nichtklinische Entwicklung	60	Patienten	
nichtklinische Studie	54	– Aufwandsentschädigung	712
– ATMP	103	Patientenfragebogen	526
– EU-Anforderungen	53	Patienteninformation	422ff
Nichtkonformität	373	– Änderungen	425
Nichtunterlegenheit		Patiententagebuch	526
– Test	498	– elektronisches (eDiary)	340
NIS-PASS	84, 87	PDCO	109
– behördliche Genehmigungspflichten	87	– Genehmigungsverfahren	118
– behördliche Informationspflichten	87	PEI-Schema	
No Observed Adverse Effect Level	57, 61	– ATMP-Klassifizierung	96
Norm		Periodic Safety Update Report (PSUR)	194
– harmonisierte	367	Permutation	555
– – Spezifikationen	368	Permuted Block Randomization	556
– Harmonisierung	314	– with Varying Block Sizes	557
Normung		permutierte Blöcke	556
– europäische		– variierende Blockgrößen	557
– – Leistungsanforderungen	313	Person	
– – Sicherheitsanforderungen	313	– betroffene	70
Notfallentblindung	558	– vulnerable	360
Notfallkuvert	558, 560	Person Responsible for Regulatory Compliance	349, 353
Nutzen-Risiko-Abschätzung	319	Personal	
Nutzen-Risiko-Abwägung		– Schulung	165
– positive	714	Personalisierte Medizin	
Nutzen-Risiko-Bewertung	35, 710	– Arzneimittelzulassung	125
Nutzen-Risiko-Profil	378	– ATMP	129
Nutzenbewertung	505	Personalkosten	706
– frühe	44	personenbezogenen Daten	
Off-Label Use	111, 122	– Pseudonymisierung	405
Off-site Monitoring	576, 598	pflanzliche Arzneimittel	
On-site Monitoring	576, 594f	– Extraktspezifikation	137
Orphan Medicinal Product	43, 121f, 126	– Marker	137
		– Registrierungsverfahren	135

pflanzliche Wirkstoffe		Probenversand	
– Marktzugangsbedingungen	136	– Dangerous Goods Regulations (DGR)	734
– theoretisches Konstrukt	137	– Gefahrgutklassen	734
pflanzliche Zubereitungen		– Verpackungsvorschriften	734
– Herstellungsprozess	133	Produkt	
Pharmacologically Active Dose	61	– Klassifizierung	97
Pharmacy Manual		Produktinformation	
– Prüfpräparat	165	– Anforderungen	46
Pharmakokinetik	55	Produktmangel	407
Pharmakologie	53	– Meldepflicht	406
pharmakologisch-toxikologisches Gutachten	35	Protokollverstoß	
pharmakoökonomischer Aspekt	87	– Prüfplan	537
Pharmakovigilanz	174	Prozesse	
– Prüferinformation	191	– klinisches Datenmanagement	525
Pharmakovigilanzdatenbank	535	Prozesseigner	544
PharmaTrain Federation	605	Prozessmanagement	699
Phytopharmaka	35	Prüfфарzneimittel	
– Definition	132	– Freigabeverfahren	
– Zulassungsanforderungen	133	– – zweistufiges	159
Pilotphase	376	– Herstellung	156
Pilotstudie	378	– – Prüfung	154
PIP-Anforderungen		– Herstellung Drittland	
– Ausnahmen	115	– – On-Site-Audit	157
PIP-Compliance	114, 119	– Kennzeichnung	
– Nachweis	115	– – Verblindung	155
Pivotal	377	– Lagerung	160
Placebo	379, 477	– Qualified Person Declaration	159
Plausibilität	535	– Randomisierung	156
PMCF	380	– Referenzmuster	159
PMCF-klinische Prüfung	376	– Sachkundige Person	157
PMCF-Studie		– Sponsor Release	159
– Anforderung	329	– Transport	160
– Vigilanz		– Vertrag	
– – Medizinprodukt	365	– – Abgrenzung der Verantwortung	158
Post Authorisation Safety Study	82	Prüfarzt	
Post-Authorisation Module	188	– Aufklärung	76
Post-Market Performance Follow-up	460	– Einwilligung	76
Post-Market Surveillance-System	460	Prüfärztetreffen	589, 600, 602
präklinische Studien	53	Prüfauslegungsbescheinigung	316
Prävalenzkriterium	127	Prüfbericht	
Pre-Study Visit	576, 584f, 588	– klinischer	413
Preferred providership	253	Prüfdokumentation	
PRIME-Programm	39	– essenzielle Dokumente	412
Probanden		– Sponsor	412
– Aufwandsentschädigung	710	Prüfer	69, 415ff
– Entschädigung, finanzielle	713	– Anforderungen	263
– Fahrtkostenerstattung	710	– – Qualifikation	265
– Honorar	710ff, 714	– Anzeigepflichten	269
– – Höhe	710	– Bestechlichkeit	703
– Vergütung	714	– Bestechung	703
– Versicherung	611	– curriculare Fortbildung	265
– – Aufklärung	274	– Declaration of Interest	394
– – gesetzliche Anforderungen	612	– Definition	263, 388
– – Haftungsbegrenzung	694	– – CTR	264
– Versicherungsschutz	611	– – IVDR	433
– Wege-Unfall-Versicherung	612	– Financial Disclosure Form	394
Probenmaterial		– Honorierung	702, 704
– Biobank	736	– – Bezahlung, gestufte	704
		– – Bonuszahlung	705

Prüfer			
- Honorierung			74
-- Gebührenordnung	705		169
-- Milestone-Prinzip	704		165f
-- Modelle	704		165
- Interessenkonflikt	394		149
- koordinierender	285, 420		
- Korruptionsdelikte	704		149
- Meldepflichten	183, 269		195
- Meldeverpflichtung	364		169
- MPDG-Anforderungen	433		167
- Qualifikation	394, 410, 604		168
- Qualifikationsanforderungen IVDR	433		165
- Qualifikationsanforderungen MDR	433		165
- Schulung	266		163
- Vergütung	702		170
Prüferhandbuch	356f, 390		168
- Lagerung Prüfprodukt	359		168
Prüferinformation	566		
- Pharmakovigilanz	191		
Prüferordner	427		
- Handbuch	357		153
Prüfgruppe			
- Aufstellung	267		148
Prüfkonzept			387
- pädiatrisches			89
-- ATMP	98		359
- genehmigtes			348
-- Bindungswirkung	120		453
Prüfmedikation			395
- Risikoprofil	175		359
- Studienvertrag	692		345
Prüfplan	381, 387, 406, 408, 412f, 472f, 568		356
- Anforderungen			356
-- ISO 14155	381		357f, 412
-- MDR	381		359
- Antrag auf wesentliche Änderung	408		411, 415, 418ff, 427ff, 579f
- finanziellen Regelung	394		265
- Inhalt	381		269, 410
- MDR	324		434
- nichtwesentliche Änderung	409		433
- Protokollverstoß	537		604
- schwerwiegende Verstöße	72		394
- Strahlenanwedung	741		
Prüfplanabweichung	537		
Prüfplanentwicklung	233f		
Prüfpräparat			
- aseptische Herstellung	167		69
- ATMP	104		70
- Chargenbezeichnung	168		271
- Doppelblindstudie	150		273
- Dossier	164		268
- Drug Accountability	168		262, 271
- Entblindung	153		275
-- im Notfall	170		71
- Freigaberegister	151		361
- Freigabeverfahren			71
-- zweistufiges	152		361
- Herstellung	150		408
			361
- Informationen			74
- Kennzeichnung			169
- Lagerung			165f
- Pharmacy Manual			165
- Produktspezifikation			149
- Qualitätsmanagementsystem			
-- Einfuhrerlaubnis			
-- Herstellungserlaubnis			149
- Rapid Alert System			195
- Re-labelling			169
- Rekonstitution			167
- Rückgabe			168
- Temperaturlogger			165
- Transport			165
- überwachende Behörde			163
- Verblindung			170
- Verfalldatum			168
- Vernichtung			168
- Versand			
-- Site-to-Site Transfer			153
Prüfpräparat, klinisches			
- Definition			148
Prüfprodukt			387
- Einordnung			89
- Gebrauchsanweisung			359
- Herstellung			348
- Inspektion			453
- Kennzeichnung			395
- Lagerung			359
- Medizinprodukt			345
- Überwachung			356
-- Verwendungsnachweis			356
- Verwendungsnachweis			357f, 412
- Zugänglichkeit			359
Prüfstelle		411, 415, 418ff, 427ff, 579f	
- Anforderungen			265
- Eignung			269, 410
- Leistungsstudien mit IVD			434
- MPDG-Anforderungen			433
- Qualifikation			604
- Vertrag			394
Prüfsubstanz			
- Kausalzusammenhang			179
- NBE			153
- NCE			153, 179
Prüfung			
- minimalinterventionelle			69
Prüfungsteilnehmer			70
- Aufklärung			271
-- gem. ICH-GCP			273
- Belastungsgrad Prüfung			268
- Einwilligung			262, 271
-- Datenschutzrecht			275
-- nach Aufklärung			71
- Minderjährige			361
- Schutz			71
- Schwangere			361
- Sicherheit			408
- stillende Frauen			361

Pseudonymisierung	660	- Cluster	563
- personenebezogene Daten	405	- dynamische	563
PSUR	194	- lokale	557, 559
Publikation		- Permutation	555
- Studienergebnisse	697	- permutierte Blöcke	556
Publikationsfreiheit		- stratifizierte	558
- Forschungsergebnisse	697	- uneingeschränkte	555
QA	545	- zentrale	557ff
QeS	342	Randomisierungskувert	563
QMS-Prozess	369	Randomisierungsmethoden	554
Qualifikation	211	Randomisierungsplan	557
- Auditor	210	Randomization	
- Dienstleister	204	- Unrestricted	555
- Personal	204	Randomized Withdrawal Design	492
- Prüfer	410, 604	Randomliste	555ff
- Prüfstelle	204, 604	- Fallzahl	560
Qualifizierte Person für die		Randomnummer	556
Pharmakovigilanz (EU QPPV)	194	Rapid Alert System	
Qualifizierung		- Prüfpräparat	195
- eCRF	548	RCT	554
Qualifizierungsaudit	394, 403	Reference Safety Information	191
Qualifizierungsdokumentation	546	Referenzinformation	
Qualitätshandbuch	206	- Sicherheit	191
Qualitätskennzahlen	202, 208	Referenzprobe	151
Qualitätskontrolle	537	Referral-Verfahren	42
Qualitätsmanagement		Registerstudie	85, 381
- Change Control	542	Registrierung	
- Daten	542	- öffentliche	607
- Monitor	209	- Primärportal	608
- risikobasiertes	202	Registrierungsverfahren	
- Sponsor	202	- nationale	42
-- Prüfarzt	208	- pflanzliche Arzneimittel	135
Qualitätsmanagementprinzipien	369	- traditionelle pflanzliche Arzneimittel	42
Qualitätsmanagementprozess	368	Repeat-Use Procedure	42
Qualitätsmanagementsystem	100, 196, 367	Reporting	549
Qualitätsmanagementverfahren	369	Reporting Member State	70
Qualitätssicherung	367	Reproduktionstoxizität	58, 62
Qualitätssicherungseinheit	204	Request for Information	253
Qualitätssicherungsprogramm	411	Request for Proposal	254
Qualitätssicherungssystem	203f	Research-Use-Only(RUO)-Produkte	467
Qualitätsstandard		ResearchKit	341
- klinische Daten	367	RFP-Spezifikation	255
Qualitätsvereinbarung	152	Richtlinie 2001/20/EG	89, 147, 238ff, 246, 250
Qualitätsziele	371	- Änderungen	246
Quality Assurance	545	Rili-BÄK	720ff
Quality by Design	202, 566f	risikobasierter Ansatz	196, 371, 542
Quality System Inspection	198	Risikomanagement	223, 227, 372, 407, 566
Quality Tolerance Limit	567, 569	- EMA	215
Quelldaten	404f, 428, 430	Risikomanagementplan	193
Quelldokument	404f, 428ff	Risikominimierung	368
Quick guide for sponsors -		- Maßnahmen	393
Regulation 536/2014 in practice	71	Risikoschwelle	173
RACT	571	Risk Framework	335
radioaktive Stoffe		Risk Management Plan	193
- Anwendungsgenehmigung	739	Rolling-Review-Verfahren	39
- Versicherungspflicht	616	Rückstellmuster	151
Randomised Clinical Trials	554	SaaS	546
Randomisierung	379, 478	SAE-Meldung	
- Blockgröße	556	- Sponsor	270

Safety Pharmacology Core Battery	55	- Qualitätssicherung	203
SaMD	336	- System	206
SARS-CoV-2		Source Data Verification	405
- Testsystem	467	Source Document	404
Schadensersatz		Source Document Verification	570
- Haftung	694	Specific Clinical Trial Inspection	198
Schulung		Sponsor	216, 218
- Essential Documents	395	- Audit	209
- Mitarbeiter	395	- Aufgaben	248
Schweregrad (Seriousness)	178	- Definition	69, 218, 238, 239
schwerwiegende Gefahr		- Drittstaat	
- öffentliche Gesundheit	41f, 364	-- rechtlicher Vertreter (EU/EWR)	250
schwerwiegendes Ereignis	406	- Investigator	218
schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	363	- klinische Prüfung	203, 215, 217, 227
- Verdacht	406	- Letter of Authorization	251
schwerwiegendes Vorkommnis	363	- Meldepflichten	183
Scientific Advice	225	- Meldeverpflichtung	364
Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies	83	- Oversight	241
Scientific Guidelines	50	- Portfoliomanagement	225
Security by Design	341	- Portfoliostrategie	225
Selbstversicherung	694	- Prüfdokumentation	412
Selection Bias	563	- Qualitätskontrolle	205
Selektionsbericht	393	- Qualitätsmanagement	203
Serious Adverse Reaction		-- Aufgaben	208
- Definitionen	176	- Qualitätssicherung	203
Service Level Agreement	547	- Quality System Inspection	198
Set-up-Kosten	706	- RFP-Spezifikation	255
Severity	179	- Richtlinie 2001/20/REG	240
- CTCAE-Kriterien	179	- Risikomanagement	225
Sicherheitsanforderung		- Übergangsfrist	
- Medizinprodukt	322	-- VO (EU) 536/2014	240
Sicherheitsbericht		- Überwachung	408
- jährlicher	190	- Verantwortlichkeit	202, 218, 242, 394
Sicherheitsbericht (ASR)	244	- Verpflichtungen	243
Sicherheitsberichterstattung	72, 174	- Zulassungsstudien	225
Sicherheitsdaten	535	- Zusammenarbeit CRO	260
Sicherheitsmeldung	406	Sponsor Oversight	404
Sicherheitspharmakologie	54	Sponsor-CRO-Verhältnis	249
Signatur		Stammzellen	95
- elektronische	68, 285	Stammzellzubereitung	95
- qualifizierte elektronische	342	Standard of Care (SoC)	740
SiMD	336, 340	Standard Operating Procedure	369
Simultaneous National Scientific Advice	51	Standardarbeitsanweisung	
Site Selection Visit	393	- Qualitätssicherung	203
SLA	547	Standardbericht	534
Software		Standardsystem	548
- als IVD	456	Standardvertragsklauseln	
- In-vitro-Diagnostikum	333	- Datenweitergabe	697
- Zweckbestimmung		Statusbericht	535
-- medizinische	334	Straffreiheit	698
Software as a Medical Device	336	Strahlen	
Software in a Medical Device	336, 340	- ionisierende	
Software-as-a-Service	545	-- Anwendungsgenehmigung	739
Softwareentwicklung	546	Strahlenanwendung	
- Frameworks	341	- Begleitdiagnostik	744
Softwarehersteller	547	- EK-Stellungnahme	746
Softwareherstellungsprozess	547	- fachkundige Person	741
SOP	203, 369	- Imaging Manual	741
		- strahlenbedingte Risiken	744

Strahlenanwendung			
- Umfang	740	- Musterverträge	691
Strahlenanwendungen	739	- Präambel	692
Strahlenhaftpflichtversicherung	746	- Vergütung	693
Strahlenschutzgesetz	739	-- Abschlagsbetrag	694
Strahlenschutzverantwortlicher	748	-- Gegenleistung	694
Strahlenschutzverordnung	739	- Vertragsbeziehungen	690
Stratifizierungsfaktor	558	- Vertragspartner	692
StrlSchG	739	Study Initiation Visit	576, 592f
- Anzeigebedürftigkeit	742	Study Reference Architecture	549
StrlSchV	739	Stufenplanbeauftragter	194
Studie		Subunternehmer	546
- Crossover	562	SUE	
- Definition	436	- Kausalzusammenhang	407
- doppelblinde	481	Supportprozess	547
- Dosis-Eskalation	562	Surrogatendpunkt	486
- einarmige	493	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)	566, 569
- explorative	319	- Definition	177
- multizentrische	560	- Meldung	
- nichtinterventionelle	69	-- Bewertung	78
- offene	563	Systemeigner	544
Studienabbruch		technische Dokumentation	351
- Ersatzpatienten	561	- In-vitro-Diagnostika	355
Studienabschlussbericht		Teilnahme	
- klinischer	284	- Einwilligung	422f
- Medizinprodukt	441	- Rekrutierung	396
- Zielsetzung	283	Teilnehmerinformation	411
Studiendesign	378	teratogene Wirkung	58
- Auswahlverzerrung	563	Test	
- Fallzahladaptation	561	- nicht signifikanter	
Studiendokumente	427, 430	-- Überlegenheit	498
Studienergebnis		- Nichtunterlegenheit	498
- Bias	554	Testskript	549
-- Zeiteffekt	556	therapiebegleitendes Diagnostikum	456
- Veröffentlichung	697	TMF	
- Verzerrung	554	- eTMF	513f
-- Zeiteffekt	556	-- Dateiformate	516
Studienleistungen		-- Dokumentenmanagement	516
- Vergütung	691	-- Kriterien	515
Studienmanagement		- Hybrid-TMF	513
- Allgemeines	233f	- Plan	512
Studienmedikation		- rechtliche Grundlagen	511
- Logistik	557ff	- Referenzmodell	513
Studienplan	472	- Struktur	513
Studienplanung		Toxikokinetik	55
- Kontrollgruppe	478	Toxikologie	53, 56
Studienprotokoll	472f	Toxizität	
studien spezifische Konfiguration	548	- juvenile	58
Studienteam	411	- mehrmalige Verabreichung	57
- Training	411	Toxizitätsstudie	60
Studienverlauf		Training	
- Interimsanalyse	561	- Anwender Datenmanagementsysteme	533
Studienvertrag		TransCelerate Biopharma	284, 605
- Arbeitnehmererfindungsgesetz	690	Transparenzprinzip	
- Gemeinschaftspraxis	691	- Verhaltenskodex	689
- Haftung	694	Trennungsprinzip	
- Kündigungsrecht	694	- Verhaltenskodex	689
- Laufzeit	694	Trial Master File (TMF)	210, 412, 510, 569
- Leistungszeitpunkte	693		

Überlegenheit		- klinische Prüfung	703
- nicht signifikanter Test	498	- Kostenträger	703
überwachende Behörde		- nichtinterventionelle Studie	
- Investigator's Brochure	163f	-- Entschädigung	702
Überwachung	450f	- Probanden	714
- behördliche Befugnisse	451	- Prüfer	702
- Definition	449	- Studienleistungen	691
- klinische Prüfung	450	- Studienvertrag	693
- Komparator	356	- Transparenzprinzip	703
- Prüfprodukt	356	- Trennungsprinzip	702
Unbedenklichkeitsbericht,		Vergütungsaufschlag	706
regelmäßiger aktualisierter	194	Verhaltenskodex	689, 704
Unbedenklichkeitsstudie	37, 82	- 4 Prinzipien	689
unerwartete Nebenwirkung	181	- Äquivalenzprinzip	690, 693
unerwünschte Arzneimittelwirkung	175	- Dokumentationsprinzip	690
unerwünschtes Ereignis	70, 175, 363, 387, 406	- gemeinsamer Standpunkt	689
- Meldepflicht	406	- Transparenzprinzip	689
Unexpected Adverse Event/Reaction		- Trennungsprinzip	689
- Definitionen	177	Veröffentlichung	
Unfallversicherung		- Studienergebnisse	697
- DGUV	604	Verordnung (EG) 1901/2006 (Kinderarzneimittel)	134
Unique Device Identification	463	Verordnung (EU) 536/2014 (CTR)	147, 206, 238, 286
Unique Device Identification System	350	- Änderungen	67, 244f
Unterschrift		- Inkrafttreten weiterer Dokumente	75
- elektronische	542	- schwerwiegende Verstöße	72
Untersuchung		- Übergangsfrist	
- invasiv	399	-- Sponsor	240
Urheberrecht		- Sponsor	
- Arbeitsergebnisse	695	-- nachträgliche Änderungen	244
USA		- Übergangsregelungen	69
- Datenschutz	642	- Verhältnis zu anderer EU-Gesetzgebung	67
Validierung		Verordnung EU CTR 536/2014	286
- computergestütztes System	542	Verordnung (EU) Nr. 536/2014	147
- QM-Software	370	Verordnung zum Schutz vor der schädlichen	
- Testbericht	549	Wirkung ionisierender Strahlung	739
- Verantwortung Softwarelieferant	542	Verpackungsvorschriften	
Validierungsaktivitäten	549	- Probenversand	734
Validierungsansatz	548	Versicherung	395
Validierungsbericht	549	- Probanden	611
Validierungsplan	549	-- gesetzliche Anforderungen	612
Validierungsteam	549	Versicherungsbedingungen	
Validität		- klinische Studien	619
- klinische Prüfung	407	Versicherungspflicht	
Verantwortliche Person		- Anwendung ionisierender Strahlung	616
- Einhaltung Regulierungsvorschriften	349, 353	- Anwendung radioaktiver Stoffe	616
Verblindung	379, 481, 554, 558	- klinische Prüfung	620ff
- Prüfpräparat	170	- klinische Studien	612
Verfahren		Versicherungsschutz	
- zentrales	34	- Probanden	611
Verfahren der gegenseitigen Anerkennung	41	Versorgungsgeschehen	
Verfahrensanweisung	369	- bei Behandlung mit Arzneimitteln	87
Vergleichstherapie		Versuche mit Arzneimitteln	
- zweckmäßige	506	- Vorschriften und Nachweise	49
Vergütung		Vertrag	
- Abschlagsbetrag	694	- Beauftragung	403
- Angemessenheit	691	- Joint Control	394
- Äquivalenzprinzip	703	Vertragsabteilung	700
- Dokumentationsprinzip	703	Vertragsbeziehungen	
- Gegenleistung	694	- Studienvertrag	690

Vertragsgestaltung		WHODrug Global	536
– Honorierung	703	Widerruf	429
Vertragslaufzeit		– Einwilligung	
– Follow-up	700	– – Teilnahme	424
Vertragsverhandlung	699	– Teilnahme	390
– Kompromisse	699	Wirksamkeitsstudie	37, 82
Verwendung		Wirtschaftlichkeitskriterium	127
– allgemeine medizinische	36	XEVMPD	74, 78
Verwertungsgesellschaften		– Artikel-57-Datenbank	74, 78
– Hochschulen	696	Zelltherapeutika, somatische	
Verzerrung	554	– Leitlinien	107
VHP/VHP-Plus	77	zentralisiertes Verfahren	34
Vigilanz		Zertifikat	316
– Medizinprodukt	363	Zertifizierung	
– – nicht zertifiziert	364	– Unterlagen ATMP	45
– – PMCF-Studie	365	Zielvariable	
– – sonstige klinische Prüfung	366	– primäre	484
Vigilanzbestimmungen	407	Zufall	
Vigilanzdatenbank	535	– echter	564
Voluntary Harmonisation Procedure	77	Zufallsalgorithmus	564
Voraussetzungen		– Seed	565
– Beginn		Zulassung	
– – klinische Prüfung	402	– Arzneimittel	34
Vorgabedokument	549	– ATMP	97
Vorkommnis	363	– bedingte	36f
– schwerwiegendes	363	– unter außergewöhnlichen Umständen	36f
Vorteilsannahme	689	Zulassungsantrag	
Vorteilsgewährung	689, 698	– gemischter	36
Vorteilsnahme	698	Zulassungsverfahren	
vulnerable Person	171, 360	– nationale	41
Waiver	116	– zentralisiertes	37
Well-Established Use		Zusammenarbeit	
– Erkenntnismaterial	135	– Industrie und Kliniken	688
– Phytopharmaka	134	Zusatznutzen	
Wert		– impliziter	44
– fehlender	500	Zweckbestimmung	333f, 368
wesentliche Änderung	71	– medizinische	333f
WHO		– Medizinprodukt	308, 333
– Kausalitätsbewertung	181	Zweitverwendungs-CSR	285
– SARS-CoV-2-Testsysteme	467	Zwischenauswertung	495
– Zusammenarbeit EMA	68		