

2.5 Studienmedikation

2.5.1 Grundsätzliches

Bei der in klinischen Prüfungen verwendeten Medikation (Prüfpräparat) kann es sich um zugelassene (z. B. bei Phase-IV-Prüfungen oder bei den verwendeten Vergleichspräparaten) und nicht zugelassene Präparate handeln. Unabhängig davon ist die zur Verwendung in einer klinischen Studie vorgesehene Medikation als solche zu kennzeichnen. Der Verbleib der Studienmedikation muss von der Bestellung bis zur Rücknahme und Vernichtung, auch der leeren Behältnisse und Medikationsreste, lückenlos dokumentiert werden (Drug Accountability). Der Monitor ist für die Wahrnehmung dieser Aufgabe verantwortlich. Zur Standardisierung und Erleichterung dieses komplexen Vorgangs sollte eine SOP existieren, die die notwendigen Arbeitsabläufe regelt.

2.5.2 Design der Studienmedikation

Das Design der Studienmedikation umfasst sowohl die Aufmachung der eigentlichen Prüfsubstanz wie auch die Verpackung. Von Bedeutung ist die Handhabbarkeit der Medikation durch Arzt und Patient.

2.5.3 Produktion der Studienmedikation

Die Produktion der Studienmedikation ist ein zeitkritischer Schritt. Da die Produktion der Medikation durch logistische Probleme wie Verblindung, besondere Verpackungsanforderungen und die Notwendigkeit z. B. von „Matching Placebos“ zeitaufwendig sein kann, ist sie ein potentieller Faktor für einen verzögerten Studienstart. Insbesondere wenn Matching Placebos zu Marktpräparaten notwendig sind, ist es oft schwierig, sie selbst herzustellen. Es können besondere Werkzeuge notwendig werden, oder auf der Handelsware finden sich geschützte Aufdrucke (auf der Tablette/Kapsel), die nicht nachgeahmt werden dürfen. Werden die Placebos beim Originalhersteller der Handelsware bestellt, kann es – so lehrt die Erfahrung – zu Lieferschwierigkeiten kommen. Aus all diesen Gründen ist es notwendig, den Bereich Produktion in einem sehr frühen Planungsstadium der Studie einzubeziehen, um z. B. zeitintensive Bestellvorgänge (auch im Hinblick auf Packmittel) frühzeitig initiieren zu können. Möglicherweise ist die eigene Produktion auch ausgelastet, so dass für die Prüfmusterherstellung ein Auftragsinstitut gesucht werden muss.

Die Identifizierung, Vertragserstellung und der Aufbau der Kooperation bedeuten ebenfalls Zeitverlust. Auch strategische oder technische Gründe können für ein Outsourcing der Prüfmusterherstellung sprechen.

2.5.4 Etikettierung

Nach § 5 GCP-V muss die Kennzeichnung von Prüfpräparaten „den Schutz der betroffenen Personen und die Rückverfolgbarkeit sicherstellen, die Identifizierung des Arzneimittels und der Prüfung ermöglichen und eine ordnungsgemäße Verwendung des Arzneimittels gewährleisten.“ Die Etikettierung muss das Arzneimittel bezeichnen und die Darreichungsform sowie die Art der Anwendung (z. B. zur Infusion) beschreiben. Da im Falle einer doppelblind verpackten Studienmedikation ja nicht zur Kenntnis gelangen soll, welche Substanz sich in der Verpackung befindet, kann die Angabe im Falle einer Placebo-kontrollierten Studie beispielsweise als „Substanz XY oder Placebo“ deklariert oder anderweitig verschlüsselt werden.

Um den Anforderungen einer ausreichenden Kennzeichnung eines Prüfpräparates zu genügen, definiert die GCP-V insgesamt 16 Elemente, die gut lesbar und allgemein verständlich in deutscher Sprache anzugeben sind. Diese Elemente sind im Einzelnen (Quelle: § 5 Abs. 2 Satz 1 GCP-V):

1. Name oder Firma und Anschrift des Sponsors und die seines Auftragnehmers (CRO), soweit er nicht selbst Sponsor ist,
2. Telefonnummer des Sponsors und die seines Auftragnehmers (CRO), soweit er nicht selbst Sponsor ist, sofern die Telefonnummern nicht in einem Begleitdokument aufgeführt sind, das der betroffenen Person auszuhändigen ist,
3. Bezeichnung und Stärke des Prüfpräparates,
4. Chargenbezeichnung mit der Abkürzung „Ch.-B.“ oder Code-Nummer der Prüfung,
5. Darreichungsform,
6. Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Stückzahl,
7. Art der Anwendung,
8. Dosierungsanleitung mit Einzel- oder Tagesgaben oder diesbezüglicher Verweis auf ein Begleitdokument oder die Anweisung eines Prüfarztes,
9. Dauer der Verwendbarkeit (Verfalldatum mit dem Hinweis „verwendbar bis“ oder, soweit die Art des Prüfpräparates dies erlaubt, Datum der Nachtestung) unter Angabe von Monat und Jahr,

10. Prüfplancode, der die Identifizierung der klinischen Prüfung, der Prüfstelle, des Prüfers und des Sponsors ermöglicht, sofern nicht in einem Begleitdokument enthalten, das der betroffenen Person ausgehändigt werden kann,
11. von der europäischen Datenbank vergebene EudraCT-Nummer, sofern diese nicht in einem Begleitdokument enthalten ist,
12. Identifizierungscode der betroffenen Person, und, sofern erforderlich, Kennzeichnung der Einnahmesequenz, sofern nicht in einem Begleitdokument enthalten, das der betroffenen Person ausgehändigt werden kann,
13. Hinweis, dass das Arzneimittel zur klinischen Prüfung bestimmt ist,
14. Aufbewahrungs- oder Lagerungshinweise, sofern dies in der Genehmigung für die klinische Prüfung vorgesehen ist,
15. Hinweis, dass das Prüfpräparat unzugänglich für Kinder aufbewahrt werden soll, sofern das Prüfpräparat dazu bestimmt ist, der betroffenen Person ausgehändigt zu werden,
16. besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Prüfpräparaten oder sonstige besondere Vorsichtsmaßnahmen, um Gefahren für die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt zu vermeiden, oder Angaben für die Rückgabe.

Solange das Behältnis für die Prüfsubstanz fest verbunden ist mit der äußeren Umhüllung, ist es ausreichend die Kennzeichnung auf der äußeren Umhüllung vorzunehmen.

§ 5 GCP-V enthält weitere Informationen zur Beschriftung des Prüfpräparates, die nur in bestimmten Fällen zu berücksichtigen sind, z. B.

- Beschriftung von Durchdrückpackungen
- Beschriftung von Behältnissen von nicht mehr als 10 Milliliter Volumen
- Vorgehensweise bei der Verlängerung der Verwendbarkeit

Zusätzliche Informationen dürfen auf den Etiketten erscheinen. So ist es ratsam, für die verschiedenen Verpackungsformen, die häufig bei einer Patientenpackung notwendig werden (wie z. B. Umkarton, Packung für eine bestimmte Phase, Wochenpackung, Tagespackung etc.), unterschiedliche Etiketten mit entsprechenden Informationen zu verwenden. Dies erleichtert dem Prüfarzt und/oder dem Patienten die Orientierung vor allem in komplexen Studien. Um die korrekte Zuordnung der Medikation zum randomisierten Patienten zu dokumentieren, hat es sich als hilfreich erwiesen, auf den Medikationspaketen Abreißetiketten mit der Patientennummer (Nummer aus der Materialliste, falls nicht mit Patientenkits gearbeitet wird) zur Verfügung zu stellen, so dass bei erstmaliger Öffnung des Paketes das Abreißetikett in das korrespondierende CRF eingeklebt werden kann. Der Monitor überprüft beim Monitorbesuch, ob diese Dokumentation erfolgt ist, und überprüft die Richtigkeit der Nummern.

Dieser Vorgang hat schon einige Fehlzusweisungen aufgedeckt bzw. die Aufmerksamkeit des Prüfers in dieser Hinsicht gestärkt. Bei klinischen Prüfungen mit zugelassener Medikation erscheint der Handelsname nicht auf dem Etikett.

Es ist weiterhin zu beachten, dass die Vorgaben der GCP-V nur für Deutschland gültig sind und andere Länder andere Bestimmungen haben (landessprachliche Etikettierung etc.). Dies bedeutet, dass bei der Teilnahme deutscher Zentren an klinischen Prüfungen – ganz gleich, ob es sich um eine nationale oder internationale multizentrische Studie handelt – immer die Vorgaben der GCP-V zu beachten sind und umgekehrt in einem anderen Land, in dem ein Studienzentrum lokalisiert ist, grundsätzlich das dortige Gesetz eingehalten werden muss.

2.6 Anforderungen des Arztes

Bei der Studienmedikation, die ausschließlich vom Prüfarzt appliziert wird (z. B. bei Phase-I-Prüfungen oder intravenöser/intramuskulärer Gabe), kommt es weniger auf ein ansprechendes Äußeres der Verpackung an als darauf, dem Prüfarzt die Handhabung der Medikation zu erleichtern. Dies gilt besonders dann, wenn der einzelne Patient pro Behandlungstag/-phase unterschiedliche Medikationseinheiten erhalten soll. Diese müssen leicht und schnell erkennbar sowie eindeutig in der Beschriftung oder sonstigen Kennzeichnung sein. Auch die Notfall- oder Reservemedikation, die beim Eintreten bestimmter Ereignisse angewendet werden soll, kann durch ein entsprechendes Äußeres schnell identifiziert werden und erspart dem Prüfer langes Suchen. Der Monitor, der die Gegebenheiten vor Ort – in der Klinik oder Praxis – am besten kennt, kann zur optimalen Gestaltung der Medikation beitragen. Auf diese Weise soll verhindert werden, dass die Aufmachung der Medikation nur „am grünen Tisch“ entschieden wird und praxisfern ist.

2.6.1 Anforderungen des Monitors

Auch für den Monitor muss die Aufmachung der Medikation das Arbeiten mit ihr erleichtern. Schliesslich muss er ihren korrekten Gebrauch kontrollieren, feststellen, ob in der jeweiligen Phase die richtige Verpackungseinheit gegeben wird, wieviel Medikation verbraucht und wieviel unbenutzt zurückgegeben wurde. Dies hat Auswirkungen auf die CRF-Gestaltung. Das CRF muss eine eindeutige Dokumentation erlauben. Auch in diesem Fall ist es Aufgabe des Monitors, auf Übereinstimmung zu achten.

3.3.4 Investigator Initiated Trials/Non-Commercial Trials

Klinische Studien können als Sponsor ein pharmazeutisches Unternehmen (Commercial Trial) oder eine wissenschaftliche Einrichtung, z. B. Universität, Klinik, Arztpraxis, Fachgesellschaft, haben. Solche Studien werden als Non-Commercial Trials oder Investigator Initiated Trials (IIT) oder auch wissenschaftsgetriebene Studien bezeichnet. Wenn ein Investigator, z. B. an einer Klinik, in Eigenregie eine Studie plant, durchführt und finanziert, übernimmt er gemäß AMG alle Pflichten eines Sponsors und muss selbst für alle behördlichen Genehmigungen, Meldungen, Prüfmuster, Monitoring, Statistik etc. Sorge tragen [8]! Viele solcher „IIT“, d. h. nicht-kommerzieller klinischer Studien, werden mit zugelassenen Arzneimitteln in zugelassenen Indikationsgebieten (als Phase-IV-Studie) durchgeführt und können von großem Nutzen sein (s. EU-Directive 2005/28/EC). Diese Directive weist darauf hin, dass „gewisse Details aus GCP für IIT unnötig sind oder durch andere Mittel ersetzt werden können“. In EudraLex Vol. 10 wurde bereits die Guidance on ‘specific modalities’ for Non-Commercial Clinical Trials aufgenommen, die ebenso wie die EU-Directive 2005/28/EC noch in nationales Recht umgesetzt werden muss.

Für den Start einer multinationalen Studie in der EU muss die zustimmende Bewertung der Ethik-Kommission, die Genehmigung der Bundesoberbehörde (BfArM oder PEI) vorliegen, sowie in Deutschland die Anzeige der Prüfer an die Aufsichtsbehörde (zuständiges Regierungspräsidium) erfolgt sein. Nur der Prüfer, der bei der Aufsichtsbehörde gemeldet ist, darf mit dem Patienteneinschluss beginnen; deswegen sollte er die Prüfmedikation erst nach der Anzeige gemäß § 67 AMG und § 12 GCP-V erhalten.

3.4 Clinical Monitoring

Als Monitoring wird die fortlaufende Überwachung von klinischen Studien gemäß GCP sowie der in dem betreffenden Land geltenden Gesetze (in Deutschland z. B. AMG, MPG, Gentherapiegesetz etc.) inklusive Kontrolle des Gebrauchs der Studienmedikation und Kontrolle des CRF von der Studieneinführung bis zum Studienabschluss bezeichnet. Der Monitor (auch CRA) überprüft nicht nur die Arbeit des Prüfers, sondern er soll den Prüfer und die Studienassistenten auch motivieren und führen – wozu neben Fachkompetenz auch psychologisches Fingerspitzengefühl notwendig sind. Der Monitor ist oft auch zugleich Projektmanager, d. h.

Lead-Monitor. Außer der fundierten Kenntnis der Studie sind sowohl medizinische Kenntnisse zu Krankheitsbild und Studientherapie (IMPD) als auch die Fähigkeit zu sorgfältigem und gründlichem Arbeiten mit Blick für das Wesentliche notwendig [10, 11, 12]. Gemäß ICH-GCP-Leitlinie hat der Monitor vor allem zu prüfen, ob Rechte und Sicherheit der Studienteilnehmer (Probanden/Patienten) geschützt werden, die Studiendaten korrekt, vollständig und verifizierbar erhoben werden und die Studie gemäß Prüfplan, GCP und den jeweiligen rechtlichen Anforderungen durchgeführt wird. Betreut ein Monitor in einer multinationalen Multi-center-Studie Prüfstellen in mehreren Ländern, hat er – neben GCP – die verschiedenen nationalen rechtlichen Regelungen zu kennen und zu beachten.

Gemäß ICH-GCP-Leitlinie (Punkt 5.18.3) „... ist im generellen ein Onsite-Monitoring vor, während und nach der Studie durchzuführen“.

3.4.1 Qualifikation von Monitoren/CRA und allgemeine Überlegungen

Der Monitor ist in der Regel beim Sponsor oder einer beauftragten CRO angesiedelt (angestellt oder freiberuflich). Gemäß ICH-GCP-Leitlinie (Punkt 5.18.2) werden Monitore vom Sponsor/von der CRO eingesetzt. Sie sollen entsprechend ausgebildet sein und wissenschaftliches und/oder klinisches Fachwissen haben (ihre Qualifikationen sind zu dokumentieren) und sie sollen vertraut sein mit der Prüfsubstanz (gemäß IB), dem Prüfplan (Prüfprotokoll), GCP, SOP, gesetzlichen Anforderungen und den Formblättern zur Patientenaufklärung/-verständnis (s. ICH-GCP-Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis, Punkt 5.18.2, „Auswahl und Qualifikation der Monitore“). Häufig werden Monitore auch allgemeiner CRA (Clinical Research Assistant/Associate) genannt und oft übernimmt ein „Lead-Monitor“ die Aufgaben eines Projektleiters.

Alle Monitorkontakte inkl. Telefonate müssen in Formblättern dokumentiert sein und einem „Supervisor“ zur Überprüfung/Unterschrift vorgelegt werden. Jeder Besuch in einer Prüfstelle wird in einem „Monitor-Log“ mit dem Zweck des Besuchs dokumentiert.

3.4.2 Monitorkontakte mit Prüfstellen

Laut ICH-GCP-Leitlinie (Punkt 5.18.3) ist ein Monitoring vor Ort „vor, während und nach der Studie“ notwendig (in Ausnahmen kann auch ein „zentrales“ Monitoring akzeptabel sein). Die ICH-GCP-Leitlinie – in der EU als CPMP-ICH 135-95 (Note for Guidance on Good Clinical Prac-

tice) übernommen – ist das wesentliche Regelwerk für Monitoring von klinischen Studien in der EU. Sie wurde pauschal über die EU-GCP-Directive 2001/20 in das AMG übernommen. In den USA liegt für diesen Bereich die FDA-Guidance for Industry „for the Monitoring of Clinical Investigations“ vor.

Die persönlichen, telefonischen und schriftlichen Kontakte gliedern sich in folgende Bereiche:

- Prüferauswahl – vor Antragstellung
- Rekrutierungsbesuch/Prestudy Visit (ggf.) – vor Antragstellung (s. Kap. 3.1.2)
- Einführungsgespräch/Study Initiation – nach Vorliegen aller Genehmigungen
- Periodische persönliche Monitorbesuche – während der Studie vor Ort
- Abschlussbesuch/Close-out Visit
- Telefonische Monitorkontakte zwischen den Besuchen
- Schriftliche Monitorkontakte

3.4.3 Start „klinischer Teil“ und Studieneinführung (Study Initiation Visit)

Erst wenn die Genehmigung der Bundesoberbehörde *und* die zustimmende Bewertung der Ethik-Kommission für das jeweilig betroffene EU-Land vorliegen (und in Deutschland die Meldung bei den Regierungsbehörden erfolgt ist), darf die Studie in den genehmigten Prüfstellen initiiert werden.

Das Studieneinführungsgespräch in der Prüfstelle mit allen dort an der Studie beteiligten Personen ist die dritte wichtige Säule (neben Qualität von Prüfplan und Prüferauswahl) für eine erfolgreiche Studiendurchführung des Prüfers. Hierbei müssen im Einzelnen alle Prüfplanpunkte einschließlich der Patienteninformation – besonders die für Einschluss/Ausschluss und für die erste Studienvisite relevanten Punkte – anhand von Prüfplan und CRF besprochen werden. Der Monitor muss mit dem Prüfer die Investigator Brochure (IB) besprechen, die Studienmedikation/ Prüfprodukte gemeinsam genau anschauen, die Kennzeichnung und Handhabung erklären sowie wichtige Untersuchungstechniken detailliert besprechen und ggf. einüben. Auch die Aufgaben/Pflichten gemäß der Prüfervereinbarung mit dem Sponsor sollten besprochen werden.

Bei diesem Gespräch werden offiziell übergeben (auch wenn vorab schon übersandt): der Prüferordner/Investigator File inkl. Prüfplan und IB, Formblätter, Prüfervereinbarung etc. (s. Kap. 2.7.2), die CRF, die Studienmedikation/Prüfprodukte und ggf. Geräte. Spätestens jetzt sind mög-

cherweise fehlende Unterschriften z. B. auf Vertrag oder Empfangsberechtigungen einzuholen. Erst nach der Studieninitiierung gemäß GCP darf die Prüfstelle Studienteilnehmer in die Studie einschließen.

Wichtig: Eine Kopie des Monitoring-Reports des Study Initiation Visit ist gemäß ICH-GCP-Leitlinie (Punkt 8.2.20) im Investigator File abzulegen, um den Starttermin für die Patienten-Rekrutierung zu fixieren. Für die weiteren Monitoring-Reports ist dies nicht vorgegeben.

3.4.3.1 Monitor und Basiswissen

Es ist wichtig, dass der Monitor/CRA nicht nur Prüfplan, CRF, Substanzdaten, IB und GCP genau kennt, sondern er muss auch ein medizinisches Basiswissen über die zu behandelnde Krankheit, die dabei üblichen medizinischen Befunde einschließlich Labor und die zu erwartenden Veränderungen und Nebenwirkungen durch die Studientherapie bzw. den Spontanverlauf der Indikation besitzen und mögliche Folge- bzw. typische Begleiterkrankungen kennen. Außerdem sollte er nicht nur die Substanzgruppen der unerlaubten Begleittherapie kennen, sondern sich z. B. anhand der „Rote Liste“ über Handelsnamen und Inhaltsstoffe informieren. Das studienspezifische Basiswissen soll ggf. in einer speziellen Schulung erworben werden (Dokumentation im Trainings-Log des Monitors).

Zum Einarbeiten von generellem Wissen zu klinischen Prüfungen stehen mehrere Standardwerke zur Verfügung [13–18].

3.4.3.2 Inhalte und Checklisten/Monitoring-Manual

Es ist sinnvoll, zusätzlich zum Standard-Monitoring-Formblatt für eine Studieninitiierung (Monitor-Report aus den jeweiligen SOP zur Dokumentation der Besuchsinhalte der Studieninitiierung) eine für diese Studie spezifische Checkliste, d. h. ein „Monitoring-Manual“ (s. Kap. 3.4.4.13) einheitlich für alle beteiligten Monitore zu entwickeln, damit kein relevanter Kontrollpunkt übersehen wird.

Wichtigste generelle Inhaltspunkte des Monitoring-Report-Formblatts „Studieneinführung“ sollen sein:

- Adäquates Patientengut innerhalb vereinbarter Zeit (Machbarkeitsnachweis durch retrospektive Patientendaten)
- Lebenslauf (CV) und Prüfstellenbeschreibung inkl. Studienpersonal – schon vor dem Antrag bei der Ethik-Kommission
- Rekrutierungszeit und -rate und Führen der Screening-Liste potentiell geeigneter Studienteilnehmer
- Ggf. Werbung für Studienteilnehmer
- Unterschrift des Prüfers (und ggf. Co-Investigators) auf:

Auch weit über das Studienende in einer Prüfstelle oder der Gesamtstudie hinaus kann eine länger laufende Weiterverfolgung einzelner Patienten, z. B. wegen Follow-up von UE/SUE, notwendig werden. Spätestens am Studienende ist der Prüfer an seine Aufbewahrungspflichten zu erinnern. Die zuständige(n) Behörde(n) und die Ethik-Kommission(en) sind gemäß nationaler Gesetze/Regularien vom Sponsor über die Studienbeendigung zu unterrichten. Alle essentiellen Dokumente (TMF und Investigator Site File) sind bei Sponsor/CRO und Investigator gemäß – den gesetzlichen Anforderungen sowie SOP/Prüfplan zu archivieren und müssen für Inspektionen verfügbar sein.

3.8 Clinical Data Management

Das Data Management ist eine Schnittstelle von Monitoring und biometrischer Auswertung, d. h. dabei sind sowohl der Monitor als auch der Datenmanager und Biometriker einbezogen (s. auch Kap. 3.5.4).

3.8.1 Inhalte des Clinical Data Management mit Audit Trail

Unter Clinical Data Management (in der ICH-GCP-Leitlinie gibt es zahlreiche Vorgaben dazu) versteht man die gesamte Datenerfassung, d.h. die Erstellung von Datenbanken und Programmierung der Plausibilitätsprüfungen der CRF-Daten, die elektronische Prüfung und Validierung der erfassten Studiendaten inkl. Query-Prozess, die Feststellung und Lösung von Unplausibilitäten (inkl. Dokumentation von Korrekturen), d. h. den Query-Prozess, bis hin zum Schließen der Datenbank und Übergabe an den Biometriker. Das Data Management klinischer Studien ist ein Spezialgebiet, das eine mehrjährige Ausbildung erfordert, üblicherweise zum so genannten Medizinischen Dokumentar. Die Zusammenarbeit zwischen Monitoring (visuelle Kontrolle der CRF-Daten) und Data Management (elektronische Kontrolle der CRF-Daten) ist sehr eng und hat das Ziel, richtige, d. h. valide Studiendaten sicherzustellen (s. auch Kap. 3.4.4.10). Man bedenke nur die gravierenden Folgen für die Patienten, wenn z. B. auf Grund von unkorrekten Daten die Zulassung eines Medikaments erteilt wird, das in Wirklichkeit gar nicht wirkt oder nicht verträglich ist!

Zum Data Management gehören insbesondere folgende Bereiche (z. T. in Zusammenarbeit mit dem Monitoring):

- CRF-Erstellung
- Erstellung der Eingabe-Datenbank und Validierung
- Erstellung des Data Validation Plan/Edit Check, Data-Management-Plan, Mock-CRF
- Doppelte Dateneingabe und Datenabgleich bei Papier-CRF bzw. Überwachung der Daten bei eCRF
- Programmierung der elektronischen Plausibilitätskontrollen und Validierung
- Query-Prozess mit Korrekturen und Dokumentation: Audit Trail üblicherweise gemäß FDA-Standard (FDA – 21 CFR, Part 11)
- (Vor-)Kodierungen von UE, Begleiterkrankungen, Begleittherapien (für Kodierungen nach MedDRA ist ein spezielles Training nötig)
- Erstellen der Liste aller Protokollverletzungen/Valid Statement für die (Zwischen-) Auswertungsbesprechung
- Abgleich der Eingabedatenbanken
- Schließen der Datenbank mit Dokumentation und Übergabe an die Biometrie
- Erstellung von Listen der Verantwortlichkeiten
- Archivieren der Dokumente

Bei Studien von besonderer Bedeutung, mit besonderen Endpunkten oder mit speziellen statistischen Designs (Interim-Analyse) kann der Einsatz eines Independent Data Monitoring Committee (IDMC) notwendig sein, das z. B. bei doppelblinden Studien auch notwendige Entblindungen für Zwischenauswertungen oder für Entscheidungen bzgl. möglicher SUSAR vornehmen kann [30, 31].

Es existiert keine eigenständige Leitlinie zu Clinical Data Management in der EU. Sehr zu empfehlen ist der „Good Clinical Data Management Practices Guide“ (GCDMP, Version 4.0) der Society for Clinical Data Management (USA).

3.8.2 Standard-Datenerfassung/Data Entry

Zum Data Management gehört auch der Bereich Datenerfassung/Data Entry. Die klassische Datenerfassung erfolgt als doppelte Dateneingabe durch einen Erst- und Zweit-Eingabe (zwei verschiedene Dateneingabe!) vom Papier-CRF in die studienspezifische Datenbank mit anschließendem Datenabgleich durch eine dritte Person.

3.8.3 Electronic Data Capture (EDC)/eCRF

Auch heute werden die meisten Studien noch „klassisch“ mit Papier-CRF und doppelter Dateneingabe durchgeführt – aber die Online-Studien mit Remote Data Entry (RDE), auch EDC genannt, d. h. mit elektronischem CRF, nehmen zu [32, 33].

Bei EDC-Studien ist eine sofortige Datenerfassung zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei der Prüfstelle und Übermittlung an die zentrale Datenbank über Internet, z. B. zur Zeitersparnis, essentiell. Dafür kann eine elektronische CRF-Eingabemaske (statt eines Papier-CRF) auf einer Spezial Datenbank programmiert und bei jeder Prüfstelle auf einem Prüfstellen-PC installiert werden. Bei den aktuellen Web-basierten Systemen muss auf dem PC in der Prüfstelle oft gar nichts mehr installiert werden. Voraussetzung ist nur ein PC mit Internet-Zugang und einigermaßen aktuellem Browser. Der Prüfer meldet sich dann einfach mit Benutzername und Passwort bei der Internet-Anwendung an und gibt seine Daten ein, die auch ausschließlich auf dem Server gespeichert werden. In diese Datenbank sind schon Plausibilitätskontrollen einprogrammiert; unvollständige oder unplausible Einträge des Prüfers werden sofort vom System „reklamiert“. Der Prüfer trägt dann seine erhobenen Daten nicht in ein Papier-CRF, sondern – möglichst sofort – direkt in das PC-CRF ein (Electronic Data Entry). Diese Studiendaten stehen damit sofort im zentralen Data Management „online“ über Internet (oder auch „offline“) zur Überprüfung zur Verfügung. Wenn die Daten offline (d. h. lokal beim Prüfer) gespeichert werden, haben der Monitor und das Data Management darauf keinen Fernzugriff, d. h. die Daten müssen erst noch übertragen werden, bzw. der Monitor muss den Prüfer aufsuchen. Der Monitor nimmt dann die Kontrolle der CRF-Daten am PC in seinem Büro vor, er kommuniziert bzgl. verbliebener Unplausibilitäten mit dem Prüfer mittels PC und die persönlichen Monitorbesuche dienen in erster Linie der SDV sowie der Kontrolle von Prüfmuster und Investigator File.

Die Entwicklung eines elektronischen CRF, des entsprechenden Programms zur Kontrolle der Dateneingabe, Plausibilitäten und Daten-Korrekturen und der Installation an der Prüfstelle ist kostenintensiv und bisher hauptsächlich für spezielle Studien (z. B. in der Onkologie) von Bedeutung [34]. Mit Zunahme der EDC-Studien setzt sich die Entwicklung rapide fort. Die Zahl der persönlichen Monitorbesuche kann dadurch reduziert oder die Monitoringzeit vor Ort verkürzt werden, was das Studienbudget wiederum entlastet. Weniger aufwendig und auch zeitsparend kann die Übermittlung von speziellen Papier-CRF mit Fax von der Prüfstelle direkt auf eine Datenbank im zentralen Data-Management sein („Data-Fax“), was inzwischen jedoch eher selten eingesetzt wird. Damit die erwünschte Zeitersparnis erreicht wird, muss der Prüfer die erhobe-