

# Anforderung an Prüfer und Prüfeinrichtungen gemäß Empfehlungen der Bundesärztekammer

Neues zu klinischen Prüfungen von Arzneimitteln und  
Medizinprodukten  
19.-20. April 2010  
Bonn

Petra Knupfer



Ethik-Kommission Landesärztekammer Baden-Württemberg

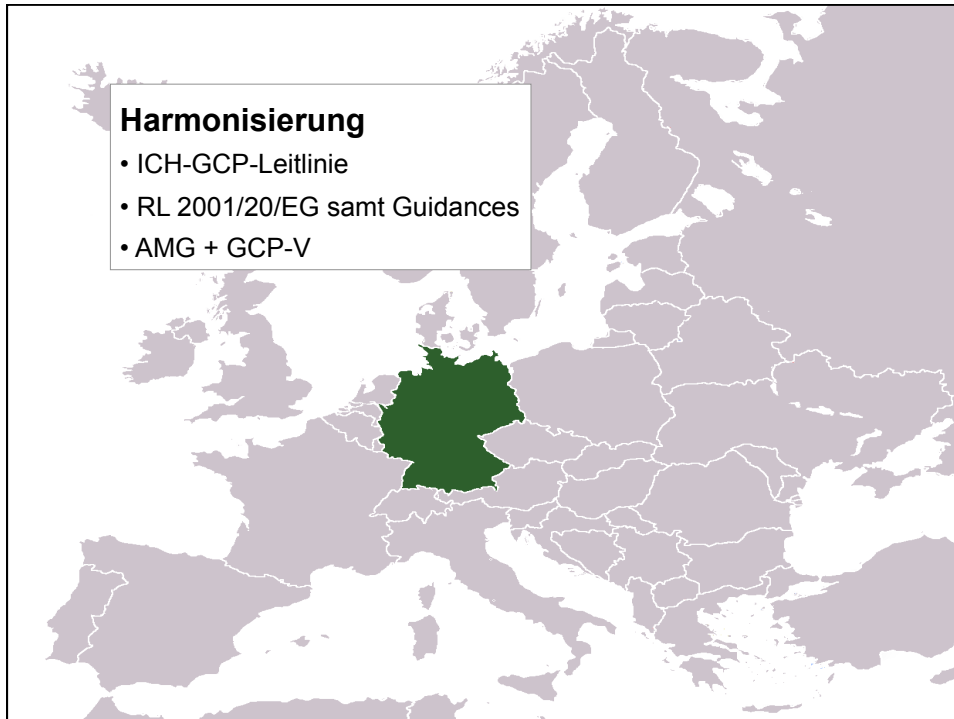
1

## Prüfer und Prüfstelle



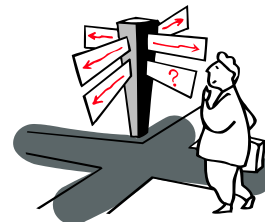
- Sicherheit der Teilnehmer
- Qualität der Daten  
hängen davon ab.

- Prüfung vorab – Ethik-Kommission
- Überwachung – Behörde



## Unser aller Problem

- Unterschiedliche Regelwerke
  - ICH-GCP-Leitlinie
  - Richtlinie 2001/20/EG
  - AMG + GCP-V
- Unterschiedliche **Definitionen** des Hauptprüfers
- Unterschiedliche **Aufgaben** des (Haupt-)Prüfers
- Keine inhaltlichen **Vorgaben** zum Qualifikationsnachweis in AMG und GCP-V



# Aufgabe des Sponsors



ICH-GCP-Leitlinie (5.6.1)

**Der Sponsor ist für die Auswahl der Prüfer und der Institutionen verantwortlich.** Jeder Prüfer sollte aufgrund seiner Aus- und Weiterbildung und Erfahrung qualifiziert sein und ausreichend Ressourcen (siehe 4.1, 4.2) haben, ...

= Richtlinie 2001/20/EG = AMG

Sponsor veranlasst, organisiert, finanziert, *benennt LKP (AMG)*.



Ethik-Kommission Landesärztekammer Baden-Württemberg

5

# Verantwortung der Ethik-Kommission



ICH-GCP-Leitlinie = RL 2001/20/EG = AMG

- Schutz der Rechte, Sicherheit und Wohlergehen der Studienteilnehmer zu sichern
  - Vertrauen in der Öffentlichkeit schaffen
  - indem sie u.a. zu ...
    - der Eignung der Prüfer (und seiner Mitarbeiter) und
    - der Angemessenheit (Qualität) der Einrichtungen
- ... Stellung nimmt.



Ethik-Kommission Landesärztekammer Baden-Württemberg

6

# Aufgabe der Überwachungsbehörde



ICH-GCP-Leitlinie = RL 2001/20/EG = AMG

*Was?*

Überprüfung von Räumlichkeiten, Ausrüstungen, Unterlagen, Aufzeichnungen, Qualitätssicherungssystemen etc. der Prüfstellen

*Wozu?*

Überwachung der GCP- und Protokoll-konformen Durchführung der Studie durch Prüfer/Prüfstellen



Ethik-Kommission Landesärztekammer Baden-Württemberg

7

# Fazit aus Inspektionen



- Leiter der Institution ist nicht automatisch Hauptprüfer.
- Verantwortlichkeiten und delegierte Aufgaben sind nicht definiert.
- Studienpersonal ist nicht qualifiziert
- Studienpersonal ist nicht informiert
- Vertretungsregelung fehlt.

## Hauptprüfer = Hauptdefizit

- ⇒ Studienerfahrung allein garantiert keine GCP-Kenntnisse
- ⇒ Keine Kenntnis von Inhalt und Zweck der GCP-Prinzipien



Ethik-Kommission Landesärztekammer Baden-Württemberg

8

# Empfehlungen Bundesärztekammer

1. Definition Prüfer
2. Kennen und Können
3. Aufgaben
4. Nachweis

**BUNDESÄRZTEKAMMER**  
**Bekanntmachungen**

Der Vorstand der Bundesärztekammer hat in seiner Sitzung vom 28. August 2009 auf Empfehlung der Ständigen Konferenz der Geschäftsführungen und der Vorsitzenden der Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern und unter Befürwortung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland die folgenden Empfehlungen beschlossen:

**„Empfehlungen zur Bewertung der Qualifikation von Prüfern und Geeignetheit von Prüfstellen durch Ethik-Kommissionen bei klinischen Prüfungen nach dem AMG“**

**1. Vorbemerkung<sup>1</sup>**  
Mit dem Inkrafttreten der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) und der Verordnung über die Anwendung des Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-V) im Jahr 2004 hat sich die Arbeit der Ethik-Kommissionen grundlegend verändert. Die Ethik-Kommissionen haben die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich zu prüfen und zu bewerten.  
Da weder die „Qualifikation der Prüfer“ noch die „Geeignetheit der Prüfstellen“ selber gesetzlich bestimmt wurden, besteht ein Koordinationsbedarf für die praktische Arbeit der Ethik-Kommissionen. Vor diesem Hintergrund wurden die nachfolgenden Empfehlungen erarbeitet. Sie sollen dazu beitragen, den bestmöglichen Schutz der betroffenen Personen (Studienpersonen) zu gewährleisten. Darüber hinaus sollen einheitliche Qualitätsstandards etabliert und die diesbezüglichen Verfahrensvorgänge der Ethik-Kommissionen harmonisiert werden, inwiefern diese die Tätigkeit der Ethik-Kommissionen auch dem Schutz der beteiligten Ärzte.

**2. Rechtlicher Hintergrund und Begriffsbestimmungen**  
Die Grundanforderungen für klinische Prüfungen sind in Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG im AMG und in der GCP-V geregelt. So legt § 40 Abs. 1 AMG fest, dass der Prüfer „die Anforderung“

den, die zur Unterrichtung der betroffenen Personen und zur Erlangung ihrer Einwilligung nach Aufklärung benutzt werden und zu dem dabei verwendeten Informationsmaterial, Stellung nimmt.

**2.1 Prüfer**  
Nach § 4 Abs. 25 AMG ist der Prüfer in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung beim Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt oder in begründeten Ausnahmefällen eine andere Person, deren Beruf aufgrund seiner wissenschaftlichen Anforderungen und der seine Anstellung voraussetzenden Erfahrungen in der Prüfsteinberetzung für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert. Wird eine Prüfung in einer Prüfstelle von mehreren Prüfern vorgenommen, so ist der verantwortliche Leiter der Gruppe der Hauptprüfer. Wird eine Prüfung in mehreren Prüfstellen durchgeführt, wird von Sponsore ein Prüfer als Leiter der klinischen Prüfung benannt.

Zum Begriff „Prüfer“ (Investigator) führt die ICH-GCP unter Punkt 1.34 aus: „Eine Person, die für die Durchführung einer klinischen Prüfung in einem Prüfzentrum verantwortlich ist. Wenn eine klinische Prüfung von einer Gruppe von Einzelpersonen in einem Prüfzentrum durchgeführt wird, ist der Prüfer der verantwortliche Leiter dieser Gruppe und kann als verantwortlicher Leiter“.



## 1. Definition Prüfer



### ICH-GCP-Leitlinie

- ... für die Durchführung einer klinischen Prüfung ... verantwortliche Person
- ... verantwortlicher Leiter einer Gruppe von Einzelpersonen **kann als Principal Investigator** bezeichnet werden. Siehe hierzu auch „Zweitprüfer“ (Subinvestigator).

### = RL 2001/20/EG

- Arzt oder Person, deren Beruf ... anerkannt ist.
- ... so ist Prüfer der verantwortliche Leiter des Teams und **kann als Hauptprüfer** bezeichnet werden.

### AMG

- **Prüfer:** Ärztin/Arzt oder andere Person, in Ausnahmefällen
- **Hauptprüfer:** **Leiter einer Gruppe ... mit mehreren Prüfern.**





Hauptprüfer ...?

Prüfer ...?  
Arzt im Team ... ?

Und Sub... ?

## 2. Können und Kennen



### ICH-GCP-Leitlinie 4.1 (nichts Weiteres in RL 2001/20/EG)

- ... sollte durch **Aus- und Weiterbildung** sowie **berufliche Erfahrung** entsprechend qualifiziert
- ... **Gute Klinische Praxis (GCP)** sowie geltende **gesetzliche Bestimmungen** kennen und beachten
- ... Monitoring, Audits, Inspektionen zulassen
- ... mit **Prüfpräparaten**, wie in Prüfplan, Prüferinformation, Gebrauchs- und Fachinformation beschrieben, umfassend **vertraut** sein

### = AMG

- § 40 (1) Satz 1: ... **muss die Anforderungen der guten klinischen Praxis** nach Maßgabe des Artikel 1 Abs. 3 der RL 2001/20/EG **einhalten**.



## 3. Aufgaben



### ICH-GCP-Leitlinie 4.2 (nichts Weiteres in RL 2001/20/EG)

- ... sollte **Liste der entsprechend qualifizierten Personen** führen, an die er .... **delegiert**
- ... **ausreichend Zeit** haben...
- ... **qualifiziertes Personal in ausreichender Zahl** ... und **entsprechende Einrichtungen** zur Verfügung haben ...
- ... sicherstellen, dass **alle Personen**, die an der klinischen Prüfung mitarbeiten, über **Prüfplan, Prüfpräparat(e) sowie ihre prüfungsbezogenen Pflichten und Aufgaben** **ausreichend informiert** sind.

### AMG

- § 40 (2): ... betroffene Person ist **durch einen Prüfer, der Arzt ... ist, ... aufzuklären**.
- § 40 (2): ... betroffenen Person ist ferner Gelegenheit zu einem **Beratungsgespräch mit einem Prüfer** über die sonstigen Bedingungen der Durchführung der Prüfung zu geben.



Dt. Ärzteblatt, Heft 1-2, 7. Jan. 2010

## Empfehlungen Bundesärztekammer

### Prüferaufgaben (≠ Arzt im Team)

- Aufklärung (§ 40 Abs.2 Satz 1 AMG) (≠ RL: „...oder Mitglied des Prüfteams“)
- Entscheidungen
  - Ein-/Ausschlusskriterien, Abbruchkriterien
  - diagnostische, therapeutische Maßnahmen inkl. Therapieänderung
  - Konsequenzen nach Entblindung
- Beurteilung und Meldung von UEs



## 4. Qualifikationsnachweis

### ICH-GCP-Leitlinie

- aktueller Lebenslauf ... weitere Dokumente zum Nachweis der Qualifikation
- alle weiteren Unterlagen, welche die Ethik-Kommission benötigt

### RL 2001/20/EG – ENTR/CT2

- current curriculum vitae and/or other relevant documents
- **any previous training in GCP**
- **experience from work with clinical trials and patient care**
- any conditions, such as economic interests, that might ... influence the impartiality

### AMG, GCP-V

- ✓ Lebenslauf oder andere geeignete ...
- ✓ keine wirtschaftlichen oder anderen Interessen im Zusammenhang mit den Prüfpräparaten



Dt. Ärzteblatt, Heft 1-2, 7. Jan. 2010

## Empfehlungen Bundesärztekammer

### Qualifikationsnachweise

1. Lebenslauf - *aussagekräftig und unterschrieben*
2. GCP-Kenntnisse - *Schulungen*
3. Studienerfahrung - *Indikation, Phase, Zeitraum, Funktion*
4. Keine wirtschaftlichen oder andere Interessen - *Financial Disclosure Statement (FDS)*





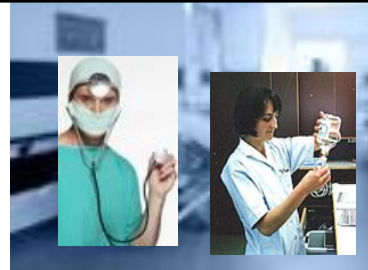
## Klarstellung

- **Approbation oder Berufserlaubnis**
  - Approbation: wann, wo gehört in den CV!
  - Aber: Berufserlaubnis muss vorgelegt werden, da befristet und bzgl. Verantwortlichkeiten eingeschränkt (Äquivalenzexamen abgelegt?)
- **Studienerfahrung**
  - AWBs gelten nicht
  - 2 Jahre nur für LKP gesetzlich gefordert
  - Erfahrung ggf. auch für Hauptprüfer/einzigen Prüfer erforderlich, je nach Indikation, Studiendesign, Studienpopulation



## Prüfstelle

Was ist das?



### ICH GCP - Trial Site

- Der Ort, an dem prüfungsbezogene Aktivitäten tatsächlich ausgeführt werden.
- Informationen zu Einrichtung, Mittel und Team

Satellitenzentrum?



## Problematisch in Prüfstelle

- Hohe Arbeitsdichte
- Management „by corner“
- Hierarchie statt Studienteam
- Vertretung und Übergabe nicht geregelt



## Angaben zum Team



- Berufliche Qualifikation
- Erfahrung in der Durchführung klinischer Prüfungen
- GCP-Schulungen
- Studienspezifische Einweisung

Verantwortung des Hauptprüfers



## Kapazität



- Wie viele Patienten sollen eingeschlossen werden?
- Wie viele werden behandelt?
- Wie viele Studien laufen insgesamt?
- Wie viele in der gleichen Indikation?

Sofern sich Rekrutierungszeiträume überschneiden,  
nach welchen Kriterien wird eingeschlossen?



## Delegation



- **Wer?** Prüfer, weitere Ärzte, Studienassistenten etc.
- **Was?** Pflichten, Funktionen, Vertretungsregelungen
- **Wie?** Qualifiziert, erfahren, geschult, eingewiesen?

Verantwortung des Hauptprüfers



## Was weiß das Team?



- Prüfplan + Investigator's Brochure  
... jeder Prüfer durch ... verantwortlichen Wissenschaftler informiert über ... Ergebnisse der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung und die voraussichtlich mit ... Prüfung verbundenen Risiken informiert ... (§ 40 Abs. 1 Nr. 7 AMG)
- Prüfertreffen
- Weitergabe an später hinzukommende Prüfer
- Dokumentieren!

Verantwortung des Hauptprüfers

⇒ in Vertrag



## Zunehmend Schulungen gefordert

- 1-2 Tage
- Auffrischung regelmäßig nach 2-3 Jahren
- Zertifikat mit Inhalten/Dauer/Zeitpunkt/Ort/Modus
- **Empfehlung – Schulung für alle im Team**
- GCP-Schulung beim Prüfertreffen?



## Keine Zustimmung oder *mit* Bedingung



- Mangelnde fachliche Qualifikation des Prüfers für diese Indikation
- Mangelnde GCP-Kenntnisse
- Design, Indikation, Population erfordern mind. *einen* erfahrenen Prüfer
- Design, Indikation, Population erfordern zweiten Prüfer – für Vertretungsfall
- Zu hohe Anzahl an Studien im Zentrum



## Insgesamt in Europa?



Workshop Brüssel 2007

### **Kaum gesetzliche Anforderungen an GCP-Kenntnisse.**

- Österreich: 14-tägige Prüferkurse samt 1 Tag Auffrischung pro Jahr. Von manchen EKs verlangt, jedoch keine gesetzliche Verpflichtung.
- Ungarn: verlangt GCP-Zertifikat – außer von klinischen Pharmakologen
- Niederlande, Ungarn: Akkreditierung von Prüfstellen, Phase-I-Units



# Verstöße



## § 97 Abs. 2 Nr. 31 AMG und GCP-V § 16

Verstoß gegen die Dokumentations- und Mitteilungspflichten ist eine Ordnungswidrigkeit. Bußgeld bis zu € 25 000.

## § 96 AMG Strafvorschriften

Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe, wer ...

10. entgegen § 40 ... oder § 41 die klinische Prüfung eines Arzneimittel durchführt  
(also ohne Erfüllung des Kriterienkatalogs)

11. entgegen § 40 Abs. 1 Satz 2 die klinische Prüfung eines Arzneimittels beginnt  
(also ohne zustimmende Bewertung und/oder Genehmigung)



Ethik-Kommission Landesärztekammer Baden-Württemberg

27



Man sieht nur, was man weiß

Danke