

Klinische Prüfung: Planung, Verantwortlichkeiten und Organisation

Michael Fuchs
Leiter der Studienzentrale der
German Hodgkin Study Group



- Einführung
- Planung
- Verantwortlichkeiten
- Organisation

Die sog. 16. AMG Novelle

Veröffentlichung/Inkrafttreten: 19. / 26.10.2012

Anlass:

- **Umsetzung von EU-Recht**
 - Zur Verbesserung der Pharmakovigilanz
 - Zur Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen
- **Bürokratieabbau**
- **Dopingbekämpfung**

Geänderte Gesetze

- **Arzneimittelgesetz**
- **Betriebsverordnung für Arzneimittelgroßhändler**
- **GCP-Verordnung**
- **AMG-Anzeigeverordnung**
- **Arzneimittel- und
Wirkstoffherstellungsverordnung**
- **DIMDI-Arzneimittelverordnung**
- **Bezeichnungsverordnung (Aufhebung)**
- **Heilmittelwerbegesetz**
- **Apothekengesetz**
- **Betäubungsmittelgesetz**
- **Medizinproduktegesetz**

- Einführung
- Planung
- Verantwortlichkeiten
- Organisation

Planung

- Genug Patienten?
- Überschneidung mit bereits laufenden Studien?
- Ausreichend Personal?
- Genug Geld?

- Einführung
- Planung
- Verantwortlichkeiten
- Organisation

Alte Prüferdefinition

- **§ 4 Abs. 25 AMG:**
Prüfer ist in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt [...]. Wird eine klinische 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 vom Sponsor ein Prüfer als Leiter der klinischen Prüfung benannt.

Neue Prüferdefinition

- **§ 4 Abs. 25 AMG:**
Prüfer ist in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt [...]. Wird eine klinische Prüfung in einer Prüfstelle von **einer Gruppe von Personen durchgeführt, so ist der Prüfer der für die Durchführung verantwortliche Leiter dieser Gruppe.** Wird eine Prüfung in mehreren Prüfstellen durchgeführt, wird vom Sponsor ein Prüfer als Leiter der klinischen Prüfung benannt.

Folgen der neuen Prüferdefinition

~~Hauptprüfer~~



Prüfer

~~Prüferarzt~~



Mitglied der Prüfgruppe

Weiteres mit der
Durchführung betrautes
Personal
(Study Nurses,
Dokumentare etc.)



Mitglieder der Prüfgruppe

Neue Prüferaufgaben

- § 40 Abs. 1a AMG:
Der Prüfer bestimmt angemessen qualifizierte Mitglieder der Prüfgruppe. Er hat sie anzuleiten und zu überwachen sowie ihnen die für ihre Tätigkeit im Rahmen der Durchführung der klinischen Prüfung erforderlichen Informationen, insbesondere den Prüfplan und die Prüferinformation, zur Verfügung zu stellen. Der Prüfer hat mindestens einen Stellvertreter mit vergleichbarer Qualifikation zu benennen.

Neue Prüferaufgaben

- § 40 Abs. 1a AMG:

Der Prüfer **bestimmt** angemessen qualifizierte Mitglieder der Prüfgruppe. Er hat sie anzuleiten und zu überwachen sowie ihnen die für ihre Tätigkeit im Rahmen der Durchführung der klinischen Prüfung erforderlichen Informationen, insbesondere den Prüfplan und die Prüferinformation, zur Verfügung zu stellen. Der Prüfer hat mindestens einen Stellvertreter mit vergleichbarer Qualifikation zu benennen.

Neue Prüferaufgaben

- § 40 Abs. 1a AMG:

Der Prüfer **bestimmt** angemessen qualifizierte Mitglieder der Prüfgruppe. Er hat sie anzuleiten und zu überwachen sowie ihnen die für ihre Tätigkeit im Rahmen der Durchführung der klinischen Prüfung erforderlichen Informationen, insbesondere den Prüfplan und die Prüferinformation, zur Verfügung zu stellen. Der Prüfer hat mindestens einen Stellvertreter mit vergleichbarer Qualifikation zu benennen.

Neue Prüferaufgaben

- § 40 Abs. 1a AMG:

Der Prüfer **bestimmt** angemessen qualifizierte Mitglieder der Prüfgruppe. Er hat sie **anzuleiten** und zu überwachen sowie ihnen die für ihre Tätigkeit im Rahmen der Durchführung der klinischen Prüfung erforderlichen Informationen, insbesondere den Prüfplan und die Prüferinformation, zur Verfügung zu stellen. Der Prüfer hat mindestens einen Stellvertreter mit vergleichbarer Qualifikation zu benennen.

Neue Prüferaufgaben

- § 40 Abs. 1a AMG:

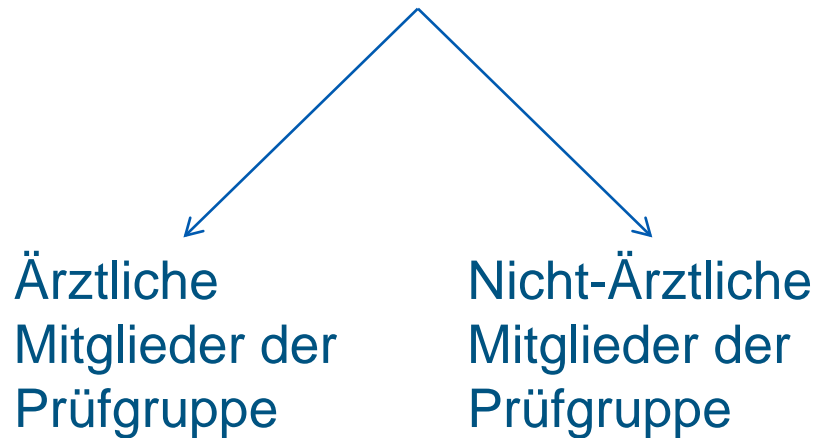
Der Prüfer **bestimmt** angemessen qualifizierte Mitglieder der Prüfgruppe. Er hat sie **anzuleiten** und zu **überwachen** sowie ihnen die für ihre Tätigkeit im Rahmen der Durchführung der klinischen Prüfung erforderlichen Informationen, insbesondere den Prüfplan und die Prüferinformation, zur Verfügung zu stellen. Der Prüfer hat mindestens einen Stellvertreter mit vergleichbarer Qualifikation zu benennen.

Neue Prüferaufgaben

- § 40 Abs. 1a AMG:

Der Prüfer **bestimmt** angemessen qualifizierte Mitglieder der Prüfgruppe. Er hat sie **anzuleiten** und zu **überwachen** sowie ihnen die für ihre Tätigkeit im Rahmen der Durchführung der klinischen Prüfung erforderlichen **Informationen**, insbesondere den Prüfplan und die Prüferinformation, **zur Verfügung zu stellen**. Der Prüfer hat mindestens einen Stellvertreter mit vergleichbarer Qualifikation zu benennen.

Prüfstelle: Prüfer



Qualifikation:

Prüfer: Verantwortung für die
Auswahl / Qualifikation

Sponsor: Formulierung von
Anforderungen (?)

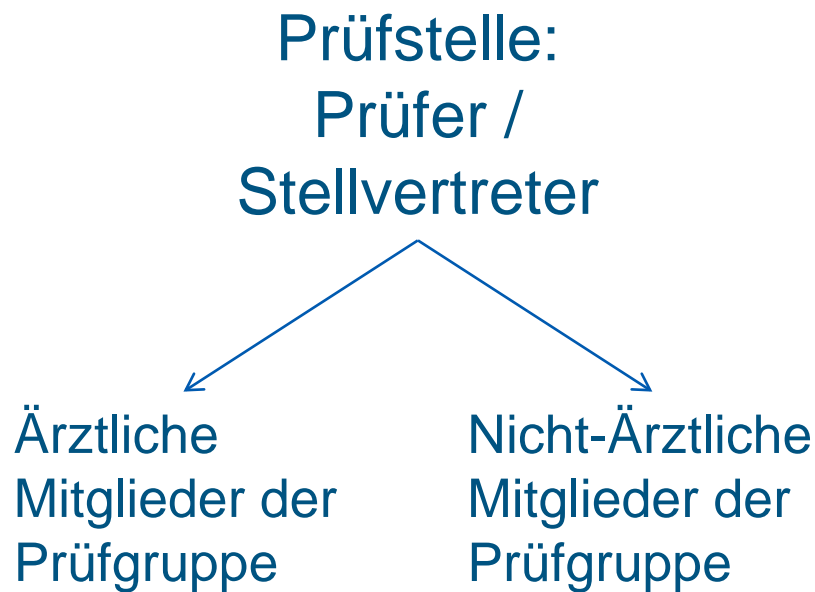
Der Stellvertreter

- Immer mindestens ein Stellvertreter erforderlich!
- *Kann* aus anderer Prüfstelle kommen.
- Wenn Teilnehmer aus der Prüfstelle vom Stellvertreter in seiner Einrichtung behandelt werden, ist diese Einrichtung (des Stellvertreters) Prüfstelle und als solche zu bewerten und zu melden.
- Stellvertreter muss um seine Stellvertretung wissen und **allen Verpflichtungen** des Prüfers nachkommen, wenn dieser verhindert ist.
- Die Organisation der Stellvertreterregelung ist **Prüferaufgabe**.

- Bewertung des Prüfers/Stellvertreters durch die EK
- Qualifikationsunterlagen (vgl. § 7 Abs. 3 Nr. 6 und 7 GCP-V), auch für Stellvertreter (vgl. § 7 Abs. 3a GCP-V):
 - Nachweis der Kenntnis der gesetzlichen Aufgaben als Prüfer / Stellvertreter und seine Verantwortung für die Prüfgruppe (Organisationsverantwortung und Leitungsbefugnis, Überwachung, Anleitung, Dokumentation; siehe AMG § 40 Abs. 1a)
 - ggf. Nachweis der Erfahrung in der Leitung eines Studienteams oder einer klinischen Prüfung

Bewertung der Prüfgruppe

- **Keine Einzelnachweise/personenbezogene Unterlagen mehr erforderlich**
- **Aufgabenspezifische Anforderungen für die einzelnen Mitglieder der Prüfgruppe (Festlegung durch den Sponsor?)**



Qualifikation:

EK: Prüfung anhand von
Einzelnachweisen

Sponsor: Formulierung von
Anforderungen

Qualifikation:

Prüfer: Verantwortung für die
Auswahl / Qualifikation

Sponsor: Formulierung von
Anforderungen

EK: Prüfung durch EK der
generellen Anforderungen
ohne Einzelnachweise

Anforderungen bei besonders verantwortlichen Tätigkeiten

- **z. B. Aufklärung, Entscheidungen zum Ein- und Ausschluss oder Therapieänderungen, Bewertung und Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen**
- **hinreichende medizinische und regulatorische Kenntnisse**

Nach derzeitiger Meinung der EK Köln
ist dies an eine mehrjährige Tätigkeit in der
Hämatologie/Onkologie gebunden

Anzeigeverpflichtungen

- **Prüfer und Stellvertreter (nicht alle Mitglieder der Prüfgruppe) müssen namentlich der zuständigen Behörde angezeigt werden (vgl. § 67 Abs. 1 Satz 6 AMG)**

Übergangsregelungen

- **Keine!**
- Änderungen der Zusammensetzung der Mitglieder der Prüfgruppe sind der federführenden und der zuständigen beteiligten Ethik-Kommission nur dann zur Bewertung vorzulegen, wenn diese Änderungen wesentlich sind (vgl. § 10 Abs. 1 GCP-V)
- oder die Prüfung des Widerrufs der Prüfstelle erfordern, da die Anforderungen an die Eignung der Prüfstelle nicht mehr gegeben sind (vgl. § 42 a Abs 4a Satz 1 Nr. 2 AMG).
- Wesentlich sind unter anderem insbesondere der Wechsel des Hauptprüfers (gemäß Definition § 4 Abs. 25 AMG aF) oder einzigen Prüfers, aber auch Personaländerungen im größeren Umfang.
- Bei wesentlicher Änderung nach § 10 Abs. 1 oder 4 GCP-V sind insbesondere die Antragsanforderungen gemäß § 7 Abs. 3 Nr. 6, 6a, 7 und 8 und Abs. 3a GCP-V zu beachten (im Prinzip Antrag auf Bewertung einer Prüfstelle)

- **Mit dieser Prüferdefinition wird das Konzept eines verantwortlichen Prüfers je Prüfstelle umgesetzt (Art. 2, Richtlinie 2001/20/EG).**

- § 40 Abs. 1b AMG:
Einer Versicherung nach Absatz 1 Satz 3 Nummer 8 bedarf es nicht bei klinischen Prüfungen mit zugelassenen Arzneimitteln, wenn die Anwendung gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben erfolgt und Risiken und Belastungen durch zusätzliche Untersuchungen oder durch den Therapievergleich gering sind und **soweit eine anderweitige Versicherung für Prüfer und Sponsor besteht.**
- § 7 Abs. 3 GCP-V:
Der zuständigen Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen:
[...]
13. Nachweis einer Versicherung nach § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 8 und
Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes oder in Fällen des § 40 Absatz 1b des Arzneimittelgesetzes der Nachweis des Bestehens einer anderweitigen Versicherung für Prüfer und Sponsor,

SUSARs – Meldeverpflichtungen des Sponsors

- § 13 Abs. 2 Satz 1 GCP-V

Der Sponsor hat über jeden ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung durch in dieser oder einer anderen klinischen Prüfung des Sponsors verwendete und denselben Wirkstoff enthaltende Prüfpräparate unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, die zuständige Ethik-Kommission, die zuständige Bundesoberbehörde und die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, sowie die an der klinischen Prüfung beteiligten Prüfer zu unterrichten.

SUSARs – Meldeverpflichtungen des Sponsors

- § 13 Abs. 3 Satz 1 GCP-V

Der Sponsor hat bei jedem ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung **durch in dieser oder einer anderen klinischen Prüfung des Sponsors verwendete und denselben Wirkstoff enthaltende Prüfpräparate, die zu einem Todesfall geführt hat oder lebensbedrohlich ist, unverzüglich, spätestens aber innerhalb von sieben Tagen nach Bekanntwerden, der zuständigen Ethik-Kommission, der zuständigen Bundesoberbehörde und den zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, **sowie den an der Prüfung beteiligten Prüfern** alle für die Bewertung wichtigen Informationen und innerhalb von höchstens acht weiteren Tagen die weiteren relevanten Informationen zu übermitteln.**

Was heisst das?

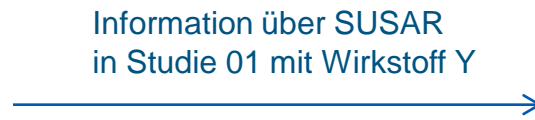
- Keine Weiterleitung von SUSARs aus dritten Quellen (Pharmaindustrie etc.) mehr erforderlich

aber...

- Weiterleitung aller SUSARs die in Studien des Sponsors mit derselben Substanz aufgetreten sind

Was heisst das konkret?

Studiengruppe A
Studie 01
Wirkstoff Y



GHSG
Studie 02
Wirkstoff Y

Weiterleitung der
Information über SUSAR
der Studiengruppe A in
Studie 01 mit Wirkstoff Y

GHSG
Prüfzentrum 01

GHSG
Prüfzentrum 02

GHSG
Prüfzentrum 03

GHSG
Prüfzentrum x

- Einführung
- Planung
- Verantwortlichkeiten
- Organisation

Site Signature Log

German Hodgkin Study Group
Deutsche Hodgkin Studiengruppe



Studienkurztitel:	HD 17	EudraCT-N
Prüfplan-Code:	Uni-Koeln-1014	Sponsor:

Studienfunktion <small>(Prüfer, Vertreter, ärztl. bzw. nicht ärztl. Mitglieder der Prüfgruppe)</small>	Name <small>(Druckbuchstaben)</small>	Vorname <small>(Druckbuchstaben)</small>
--	---	--

Prüfer		
--------	--	--

<< Ich bestätige die Auswahl der personellen Besetzung

1. Vertreter		
--------------	--	--

Codierung der Studienaufgaben

- | | |
|--|---|
| 1 Einholen der Pat.-Einwilligung / Pat.-Information | 10 Vervollständigung der CRFs |
| 2 Erhebung der Anamnese | 11 Unterzeichnen der CRFs (<i>ausschließlich ärztl. Aufgabe</i>) |
| 3 Durchführung der physischen Untersuchung | 12 Bearbeitung der Queries |
| 4 Einholen regulatorischer Genehmigungen (<i>Anzeige lokale Behörde, Informationsweitergabe von Änderungen in der Prüfstelle an GHSQ etc.</i>) | 13 Abzeichnen der Queries
<i>(Internisten: E-; E/A- und RE-; SAE; Strahlentherapeuten: RX)</i> |
| 5 Beurteilung der Ein- / Ausschlusskriterien | 14 S(AE) Bewertung |
| 6 Ausgabe der Prüfmedikation | 15 Berichterstattung (Übermittlung) SAEs |
| 7 Applikation der Prüfmedikation (<i>ausschließlich ärztl. Aufgabe</i>) | 16 Abnahme von Laborproben |
| 8 Study-Drug-Accountability | 17 Anderes <u>Durchführung der Strahlentherapie</u> |
| 9 Terminierung der Patientenvisits | 18 Anderes _____ |

Prüferaufgaben

- Dokumentation der Tätigkeiten
 - Nach welchen Kriterien wird Personal ausgewählt?
 - Vorgaben des Sponsors?
 - Regelmäßige Treffen der Prüfgruppe
 - Protokoll, Anwesenheit
 - Überwachung?

Eigene (multizentrische) IITs

- LKP ist gleichzeitig Prüfer im Zentrum
- klare Trennung zwischen Sponsor und Prüfzentrum
 - unterschiedlichen Aufgaben
 - unterschiedliche Verantwortungen
- getrennte Organigramme
- Lagerung von ISF und TMF an unterschiedlichen Orten

Ziele der sog. 16. AMG-Novelle

Zusammenfassung

- **Wegfall von zeit- und kostenintensiven Prozeduren im Bereich der Genehmigung einer klinischen Prüfung**
- **Übertragung von Kompetenzen und Verantwortung auf den verantwortlichen Prüfer in der Prüfstelle**
- **Kostensparnis durch Ausnahmen von der Verpflichtung einer Probandenversicherung**



© www.toonsup.com/leichnam



**Danke für Ihre
Aufmerksamkeit**