UniversitätsKlinikum Heidelberg

GCP-Refresher

Gregor Benedikt Ottawa
Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS)

KKS Heidelberg
Koordinierungszentrum
für Klinische Studien

29. Januar 2015, Heidelberg

Begriffswirrwarr, Abkürzungen

Inhalt

- Deklaration von Helsinki
- ICH-GCP
- EU-Verordnung 536/ 2014
- Essentielle Dokumente
- Organisation
- Verantwortlichkeiten

Paul Martini (1889 – 1964) schrieb 1932:

„Die Generation vor uns konnte noch hoffen, dass ein tieferes Eindringen in die physiologischen Zusammenhänge uns auch die therapeutischen Erkenntnisse wie reife Früchte zutragen müsse.

Dieser Traum ist ausgeträumt.

Nur die systematische klinische Nachprüfung kann unserem ärztlichen Vorgehen festen Boden unter den Füßen geben.“

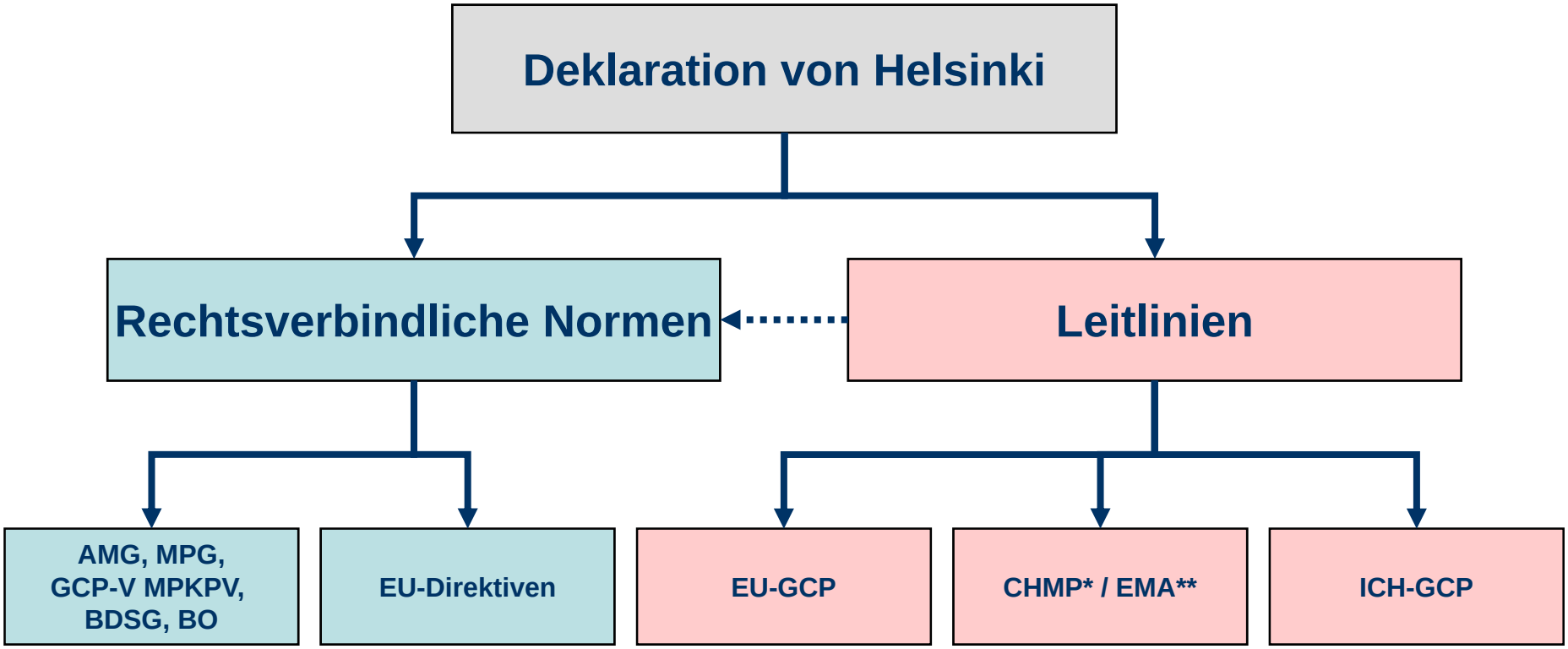
Evidence-Level der Studien

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm
1a	Systematic Review (with homogeneity) of RCTs
1b	Individual RCT
1c	All or none
2a	Systematic review (with homogeneity) of cohort studies
2b	Individual cohort study (incl. Low quality RCT; e.g. < 80% fol.up)
2c	„Outcomes“ Research; Ecological studies
3a	Systematic review (with homogeneity) of case-control studies
3b	Individual Case-Control-Study
4	Case –series (and poor quality cohort and case-control studies
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or „first principles“

http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp *

* CEBM = Centre for evidance based medicine, Oxford

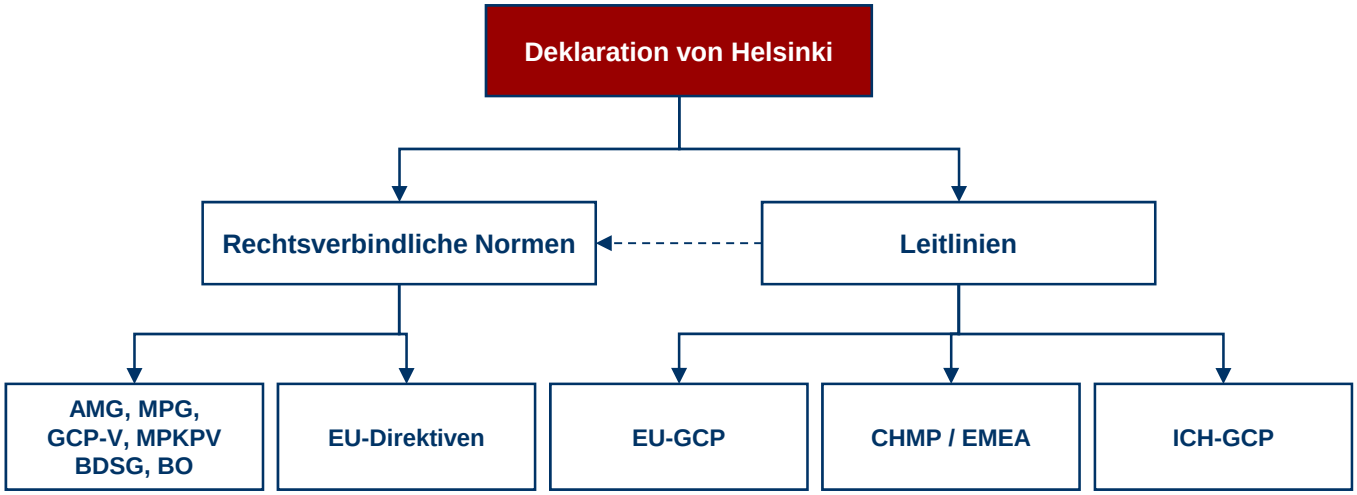
Ethische Grundsätze



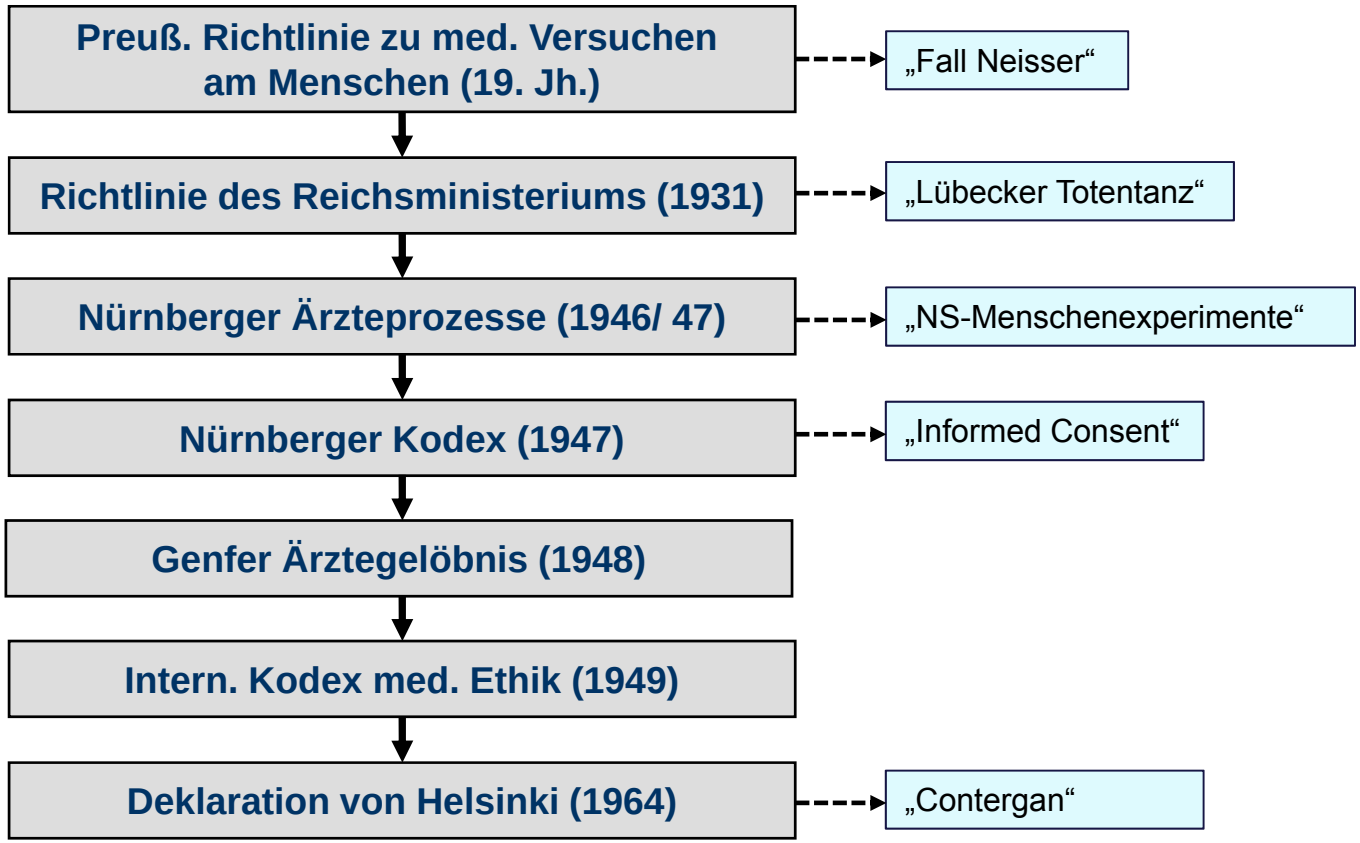
* Committee for Medicinal Products for Human Use
** European Medicines Agency

Deklaration von Helsinki

Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen



Ethische Grundsätze



1964…

… und 2013

Deklaration von Helsinki (DvH)

- **1. Version:**
  - 18. Generalversammlung Weltärztebund, Helsinki, 1964
- **Revisionen:**
  - Tokio 1975
  - Venedig 1983
  - Hong Kong 1989
  - Somerset West 1996
  - Edinburgh 2000
  - Washington 2002 (Klarstellungen, Bedingungen für placebokontrollierte Studien)
  - Tokio 2004 (Klarstellung, Sicherstellung einer optimalen Weiterbehandlung nach der Studienteilnahme)
  - Seoul, Oktober 2008
  - Letzte Version: Fortaleza, Oktober 2013

Inhalte der DvH (I)

- **Wohlergehen**
  - der Versuchspersonen (Schutz von Leben, Gesundheit, Würde und Privatsphäre der Versuchsperson)
- **Qualität**
  - des Vorhabens (Prüfplan - obligatorisch, Personal, Standards, Regularien)
- **Risiko / Nutzen-Abwägung**

Inhalte der DvH (II)

- **Beratungspflicht / Votum**
  einer unabhängigen Ethikkommission
  - Offenlegung der Finanzierung, Sponsoren, institutionellen Verbindungen, potentieller Interessenkonflikte und Anreize für die Versuchspersonen
  - Ethikkommission überwacht laufende Prüfung, Unterrichtungspflicht des Forschers, insbesondere über Zwischenfälle.

Inhalte der DvH (III)

- **Aufklärung**
  der Versuchsperson über:
  - Ziele, Methoden, Geldquellen, Interessenkonflikte, institutionelle Verbindungen, erwarteten Nutzen und Risiken
  - Freiwilligkeit der Teilnahme
- **Einwilligung**
  - freiwillig
  - nach Aufklärung (‚informed consent'), vorzugsweise schriftlich

Inhalte der DvH (IV)

- **Die Versuchsperson hat immer das Recht:**
  - Die Teilnahme am Versuch zu **verweigern.**
  - Die gegebene Einwilligung jederzeit zu **widerrufen.**

Nürnberger Codex vs. Deklaration von Helsinki

Nürnberger Codex

- Individualnutzen
- Einwilligung nur durch den Patienten
- Nur wirksame Therapie

Deklaration von Helsinki

- Individualnutzen & Gruppennutzen
- Einwilligung durch den Patienten oder gesetzlichen Vertreter
- Wirksame Therapie, (auch dem Goldstandard unterlegen) und Placebo

Deklaration von Helsinki
THEMEN DER ZEIT
Der Streit um die Neufassung

Neuerungen (I)

- Bessere Lesbarkeit durch Organisation und Strukturierung des Dokuments (Verwendung von „Unterüberschriften)
- Entschädigung (Kompensation) für Teilnehmer, bei denen schwere bzw. bleibende Schäden durch die Teilnahme an einer klinischen Prüfung entstanden sind (Nr. 15)
- Besserer Schutz vulnerabler Gruppen (Nr. 20)
- Verpflichtung, der EK einen Abschlussbericht zu übersenden (Nr. 23)
- EK-Mitglieder müssen angemessen qualifiziert sein (Nr. 23)

Neuerungen (II)

- Informed Consent bei Forschung mit/ Sammlung, Lagerung und/oder Wiederverwendung von identifizierbaren humanen Materialien oder Daten (Biodatenbanken, Depots) (Nr. 32)
- Einsatz von Placebos und Therapien, die nachweislich schlechter sind als der Standard, z.B. NUS (Nr. 33)
- Zu treffende Maßnahmen nach Abschluss einer Studie/ Abschlussbehandlungen (Nr. 34)
- Registrierung aller medizinischen Studien („every research study“) am Menschen in einer öffentlichen Datenbank (Nr. 35)

Neuerungen (III)

- Publikationspflicht: Veröffentlichung von positiven und negativen Ergebnissen nach Abschluss der Studie (Nr. 36)

Für wen?

- Für Ärzte und Ärztinnen, die medizinische Forschung am Menschen betreiben (Nr. 2)

- Generell empfohlen für alle anderen Personenkreise, die an der medizinischen Forschung am Menschen beteiligt sind (Nr. 2)

Musterberufsordnung BÄK

§ 15 Forschung

(3) Ärztinnen und Ärzte beachten bei der Forschung am Menschen nach § 15 Abs. 1 die in der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes in der Fassung der 59. Generalversammlung 2008 in Seoul niedergelegten ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen.

- Einhaltung der DvH in Deutschland somit verbindlich
- Verweis auf eine explizite oder die jeweils aktuelle Version in den Berufsordnungen der LÄK und den Satzungen der EKs möglich

Zusammenfassung

Die DvH 2013 soll medizinische Forschung am Menschen

- transparenter
- sicherer
- und für den Patienten „nachhaltiger“

gestalten.

Die große Herausforderung in Hinblick auf die zunehmende Globalisierung klinischer Studien ist die konsequente Umsetzung der Forderungen der DvH in geltendes Recht in weniger entwickelten und wohlhabenden Ländern!

Eine problematische Studie:
Gustav III. von Schweden, 1791

Studienziel: Wir, König Gustav III. von Schweden haben die Hypothese aufgestellt, dass Kaffee Gift sei und ordnen hiermit die Überprüfung dieses Sachverhaltes an.

Design: Prospektive, monozentrische, offene, kontrollierte Studie

Studienzentrum: Ein schwedischer Kerker

Probanden: Ein überführter Mörder trank jeden Tag Kaffee, ein zweiter Mörder trank jeden Tag Tee (Kontroll-Gruppe).

Endpunkte: Tod des kaffeetrinkenden Probanden, zu bestätigen durch 2 Ärzte

An early clinical trial. Ann Int Med 1992: 117,30.

Eine problematische Studie:
Gustav III. von Schweden

Studienziel: Wir, König Gustav III. von Schweden haben die Hypothese aufgestellt, dass Kaffee Gift sei und ordnen hiermit die Überprüfung dieses Sachverhaltes an.

Design: Prospektive, offene, kontrollierte Studie

Studienort: Ein schwedischer Kerker

Probanden: Ein überführter Mörder trank jeden Tag Kaffee, ein zweiter Mörder trank jeden Tag Tee (Kontroll-Gruppe).

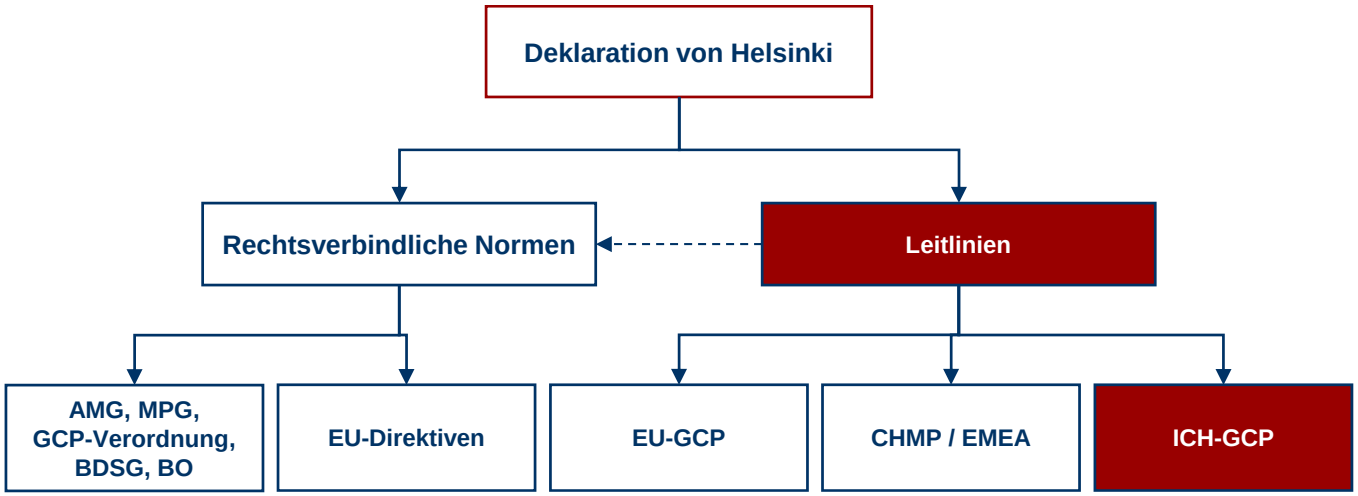
Endpunkte: Tod des kaffeetrinkenden Probanden, zu bestätigen durch 2 Ärzte

Ergebnisse:

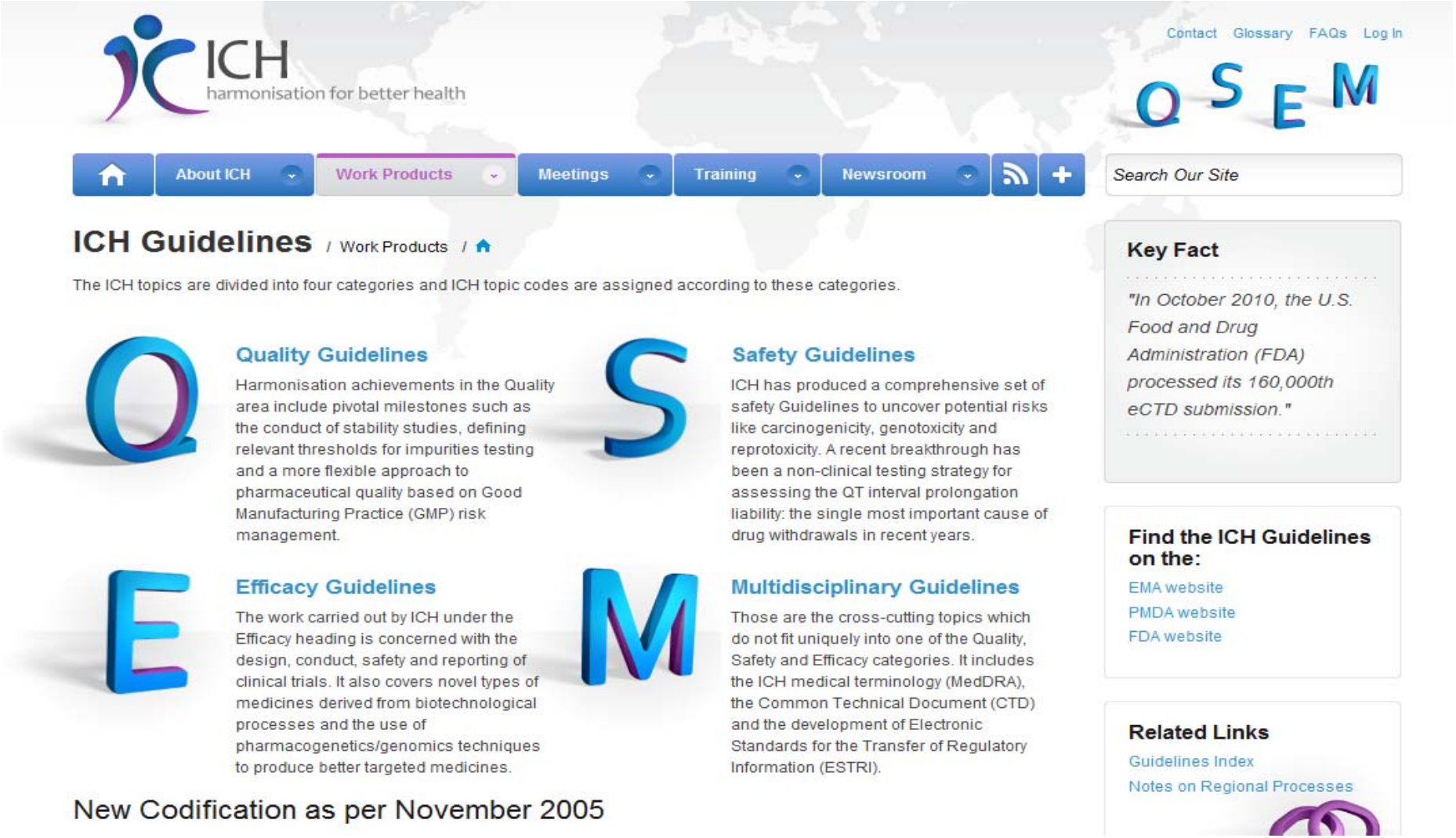
1. Die beiden Ärzte starben zuerst.
2. LKP auf Maskenball ermordet (27.03.1792)
3. Der Teetrinker starb im Alter von 83 Jahren
4. Das Sterbealter des Kaffeetrinkers ist nicht dokumentiert…

An early clinical trial. Ann Int Med 1992: 117,30.

ICH – GCP (E6)


Deklaration von Helsinki
Rechtsverbindliche Normen
Leitlinien
AMG, MPG, GCP-Verordnung, BDSG, BO
EU-Direktiven
EU-GCP
CHMP / EMEA
ICH-GCP

ICH-GCP



*www.ICH.org

ICH - Guidelines

- **Themen:**
  - **Q – Quality Topics**
    - betrifft chemische und pharmazeutische Qualitätssicherung
      → ***Good Manufacturing Practice***
  - **S – Safety Topics**
    - betrifft präklinische Prüfung
      → ***Good Laboratory Practice***
  - **E – Efficacy Topics**
    - betrifft klinische Prüfung
      → ***Good Clinical Practice***
  - **M – Multidisciplinary Topics**
    - betrifft übergreifende Themen

ICH – GCP (E6)
- Ziele -

- ✓ **Patientenschutz**
  im Rahmen der klinischen Prüfung.
- ✓ **Validität**
  der wissenschaftlichen Methoden zur Datenerhebung.
- ✓ **Glaubwürdigkeit**
  der Daten und Befunde.

ICH – GCP (E6)
- Gliederung -

1. Begriffsbestimmungen
2. Grundsätze der GCP
3. Unabhängige Ethikkommission
4. Prüfer
5. Sponsor
6. Prüfplan und Prüfplanänderungen
7. Prüferinformation / IB
8. Essentielle Dokumente

ICH-GCP (E6)
- Grundsätze -

1. Beachtung der ethischen Grundsätze (Deklaration von Helsinki).
2. Gründliche Nutzen-Risiko-Abwägung vor Beginn einer klinischen Prüfung.
3. Rechte, Sicherheit und Wohl der Prüfungsteilnehmer haben oberste Priorität (vor Interessen der Wissenschaft / Gesellschaft).
4. Präklinische und klinische Informationen sollen die geplante klinische Prüfung hinreichend stützen.

ICH-GCP (E6)
- Grundsätze -

5. Vorhandensein eines klar formulierten, detaillierten Prüfplans.
6. Zustimmende Bewertung durch eine unabhängige Ethikkommission.
7. Medizinische Versorgung der Prüfungsteilnehmer durch einen qualifizierten Arzt / Zahnarzt.
8. Durchführung ausschließlich durch qualifiziertes Personal.
9. Freiwillige Einwilligungserklärung nach vorheriger, ausführlicher Aufklärung.

ICH-GCP (E6)
- Grundsätze -

10. Korrekte und vollständige Aufzeichnung der Prüfungsdaten für eine korrekte Berichterstattung, Interpretation und Überprüfung .
11. Vertrauliche Behandlung der Aufzeichnungen gemäß gesetzlicher Bestimmungen (Datenschutz).
12. Herstellung und Lagerung der Prüfpräparate gemäß der geltenden Guten Herstellungspraxis (GMP, Good Manufacturing Praxis).
13. Schaffung von Systemen, die die Qualität jedes Aspektes einer klinischen Prüfung gewährleisten.

Zusammenfassung ICH – GCP

- International anerkannte **Leitlinie**
- Stellt ethisch und wissenschaftlich detaillierte **Qualitätsanforderungen** an die

  - Planung
  - Durchführung
  - Dokumentation
  - Auswertung
  - Berichterstattung

einer **klinischen Prüfung**.

EU-Verordnung 536 / 2014 …

… über Klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG

Erwägensgründe 1-85

Zusammengefasst:

1.Weitere europäische Harmonisierung der Anforderungen an die Durchführung klinischer Prüfungen mit Humanarzneimitteln

- Datenvalidität
- Schutz der Teilnehmer

2.Stärkung der internationalen Wettbewerbsfähigkeit EU

- Vereinfachung internationaler Studien
- Zentrales Portal

3.Transparenz zu Studien und Ergebnissen

- Einheitliche, automatisierte Datenbank

Kernpunkte

Rechtlich regulativ

- Verordnung, keine Umsetzung in nat. Recht
- Umfassende Harmonisierung
  - Keine generelle Öffnung für nat. Regelungen
  - Aber nat. Durchführungsgesetze denkbar

Inhaltlich

- Zentrales online Antrags-Portal (EG 4)
- Einheitliches Antragsdossier für alle KPs der EU (EG 4)
- Einreichung / Kommunikation ausschließlich elektronisch
- Gemeinschaftliches Bewertungsverfahren durch alle betroffenen Mitgliedstaaten für zentrale Aspekte der KP
- **aber** auch Raum für nationale Aspekte, Beteiligung nat. Stellen (BOB, EKs)
- Einheitliche (enge) Fristen, Prüfen ohne Verzögerung (EG 10)
- Öffentliche Datenbank zu Studien und Ergebnissen

Zeitrahmen

Verabschiedung durch EU Parlament und EU Rat:	16. Apr. 2014
Veröffentlichung im Amtsblatt der EU:	28. Mai 2014
In Kraft 20 Tage nach Veröffentlichung	17. Jun. 2014

Die Verordnung ist …

- … in allen Teilen verbindlich.
- … gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.
- … anzuwenden 6 Monate nach der Veröffentlichung der Funktionalität von EU-Portal und EU-Datenbank, jedoch nicht vor dem 28. Mai 2016 (zwei Jahre nach Veröffentlichung im Amtsblatt).
  Zu diesem Zeitpunkt wird Richtlinie 2001/20/EG aufgehoben.

Übergangsregelungen

Falls eine klinische Prüfung vor dem Geltungsdatum der VO eingereicht wurde gelten für diese für **weitere 3 Jahre** die Bestimmungen der Richtlinie 2001/20/EG (Art. 98)

Abweichend von Artikel 96 (1) kann eine klinische Prüfung, für die ein Antrag auf Genehmigung in einem Zeitraum **zwischen sechs Monaten und 18 Monaten** nach der Veröffentlichung hinsichtlich der Funktionalität der EU-Datenbank und des EU-Portals* nach Maßgabe der Artikel 6, 7 und 9 der Richtlinie begonnen werden. Für die klinische Prüfung gelten die Bestimmungen der Richtlinie dann noch für einen Zeitraum von **bis zu 42 Monaten**** nach der Veröffentlichung hinsichtlich der Funktionalität der EU-Datenbank und des EU-Portals

* bzw. zwei und drei Jahren nach Veröffentlichung im Amtsblatt der Europäischen Union, falls die Veröffentlichung hinsichtlich der Funktionalität früher erfolgt.

** fünf Jahre nach Veröffentlichung im Amtsblatt der Europäischen Union, falls die Veröffentlichung hinsichtlich der Funktionalität früher erfolgt.

Aktuelle Abstimmungen

EU-Portal:

- Wöchentliche AG-Meetings zu Details

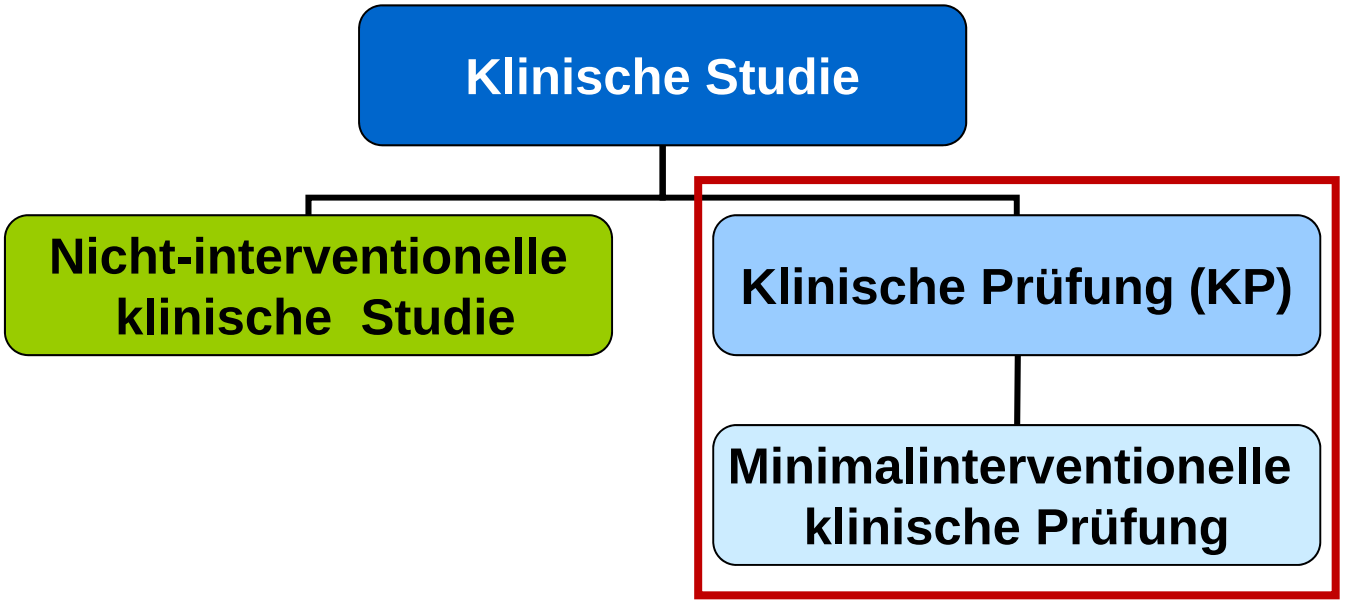
Nationale Aspekte (z.B):

- Abstimmung Kontaktstelle / BOB / EKs
- Beibehalten der EKs
- Arztvorbehalt der Aufklärung
- BfS-Antragsverfahren unberührt…

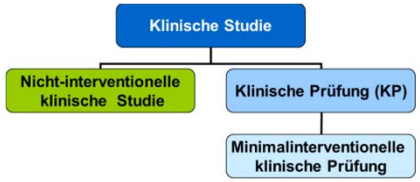
Gültigkeit

Risikobasierter Ansatz (Art. 1):

- VO gilt nur für alle klinischen Prüfungen (KP). Die „klinische Prüfung“ wird als Kategorie des Oberbegriffs „klinische Studie“ definiert



Klinische Studie



Artikel 2 (2) 1

… ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist,

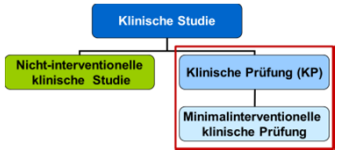
a) die klinischen, pharmakologischen oder sonstigen pharmakodynamischen Wirkungen eines AM zu erforschen oder zu bestätigen,

b) jegliche Nebenwirkungen festzustellen,

c) die Pharmakokinetik zu untersuchen

mit dem Ziel, die Sicherheit und/oder Wirksamkeit dieser AM festzustellen.

Klinische Prüfung (KP)



Artikel 2 (2) 2

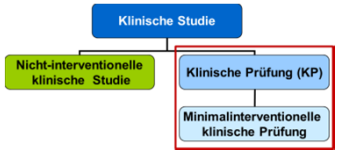
… ist eine klinische Studie, die mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt:

a) der Prüfungsteilnehmer wird vorab einer Behandlung zugewiesen, die nicht der normalen klinischen Praxis im Mitgliedsland entspricht (**Offlabel**)

b) die Entscheidung, die Prüfpräparate zu verschreiben, wird zusammen mit der Entscheidung zur Aufnahme in die KP getroffen (**Randomisierung**)

c) an den Prüfungsteilnehmern werden diagnostische oder Überwachungsverfahren angewendet, die über die normale Klinische Praxis hinausgehen (**belastende Maßnahmen**)

Minimalinterventionelle KP



Artikel 2 (2) 3

… ist eine KP, die alle der folgenden Bedingungen erfüllt:

a) die Prüfpräparate –außer Plazebo- sind zugelassen

b) dem Prüfplan der KP zufolge

- werden die Prüfpräparate gemäß der Zulassung verwendet **oder**
- stellt die Verwendung in einem betroffenen Mitgliedsland eine evidenzbasierte Verwendung dar, mit entsprechenden wiss. Artikeln zu Sicherheit und Wirksamkeit

c) die zusätzlichen diagnostischen oder Überwachungsverfahren stellen im Vergleich zur normalen klinischen Praxis in dem betroffenen Mitgliedsland nur ein minimales zusätzliches Risiko bzw. Belastung für die Sicherheit der Teilnehmer dar.

Inhalte Gliederung

Kapitel	Artikel	Thema
		Erwägungsgründe 1-85
I	1 – 3	Allgemeine Bestimmungen (Gültigkeit, Begriffe etc.)
II	4 – 14	Verfahren zur Genehmigung (Einreichung, Fristen, Bewertung Teil I u. II…)
III	15 – 24	Verfahren Genehmigung wesentlicher Änderungen
IV	25 – 27	Antragsdossier (Daten, Sprache, …)
V	28 – 35	Schutz der Prüfungsteilnehmer und Einwilligung nach Aufklärung
VI	36 – 39	Beginn, Ende, Unterbrechung, Abbruch (Mitteilungspflichten)
VII	40 – 46	Sicherheitsberichte (Datenbank, wer meldet wem was, Jahresbericht, …)
VIII	47 – 59	Durchführung, Überwachung durch Sponsor, Schulung
IX	60 – 65	Prüfpräparate, Herstellung u. Einfuhr
X	66 – 70	Etikettierung
XI	71 – 75	Sponsor und Prüfer
XII	76	Schadensersatz

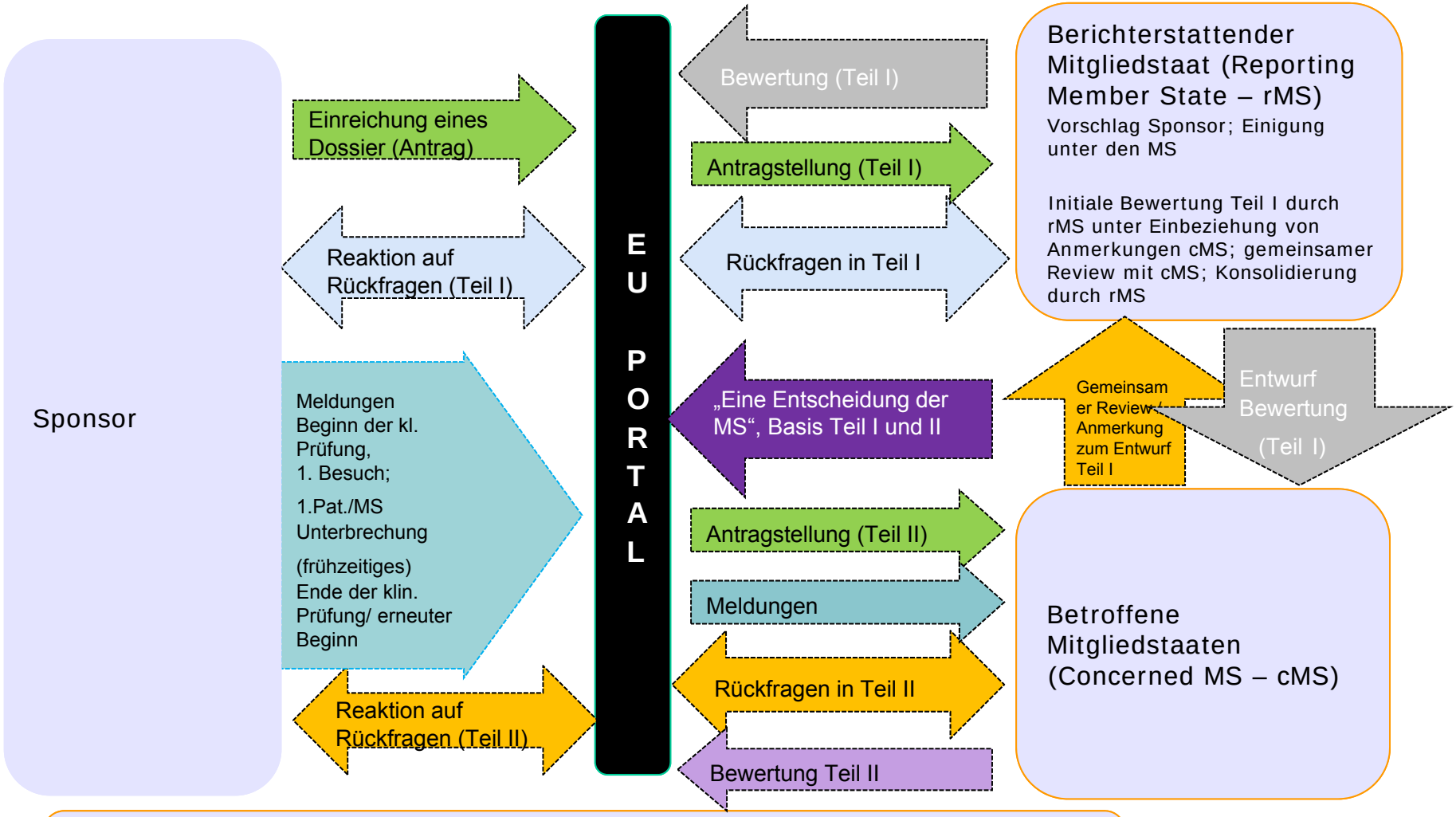
Inhalte Gliederung

Kapitel	Artikel	Thema
XIII	77 – 79	Überwachung durch Mitgliedsstaaten, EU-Inspektionen, Kontrollen
XIV	80 – 82	IT-Infrastruktur (EU Portal, EU Datenbank, Funktionsfähigkeit)
XV	83 – 85	Zusammenarbeit der EU Mitgliedsstaaten
XVI	86 – 87	Gebühren
XVII	88 – 89	Durchführungsrechtsakte u. delegierte Rechtsakte
XVIII	90 – 95	Sonstige Bestimmungen (Kostenfreiheit Prüfpräparate, Datenschutz…)
XIX	96 – 99	Schlussbestimmungen (Übergangsbestimmungen, Inkrafttreten)
Anhang 1		Antragsdossier Erstantrag
Anhang 2		Antragsunterlagen für wesentliche Änderungen
Anhang 3		Sicherheitsberichterstattung
Anhang 4		Inhalt der Zusammenfassung der Ergebnisse
Anhang 5		Inhalt der Zusammenfassung der Ergebnisse für Laien
Anhang 6		Etikettierung der Prüf- und Hilfspräparate
Anhang 7		Übereinstimmungstabelle (RL 2001/20/EG vs. EU-V536/2014)

IT - Innovation

EU – Portal (Art. 80)	EU – Datenbank (Art. 81)
EMA betreibt	EMA betreibt
Zentral, verpflichtend	Enthält langfristig alle übermittelten Daten
Vollständiges Genehmigungsverfahren	Verweis auf / Verfügbarkeit aller Unterlagen
Einheitliche Anträge (Dossier), unabhängig von EU-Land	Vereinfachung der Kommunikation
Automatisierte Verteilung an beteiligte Länder	Doppelerfassung zu vermeiden (z.B. EudraCT bzw. EudraVig-DB)

Antragstellung EU Portal



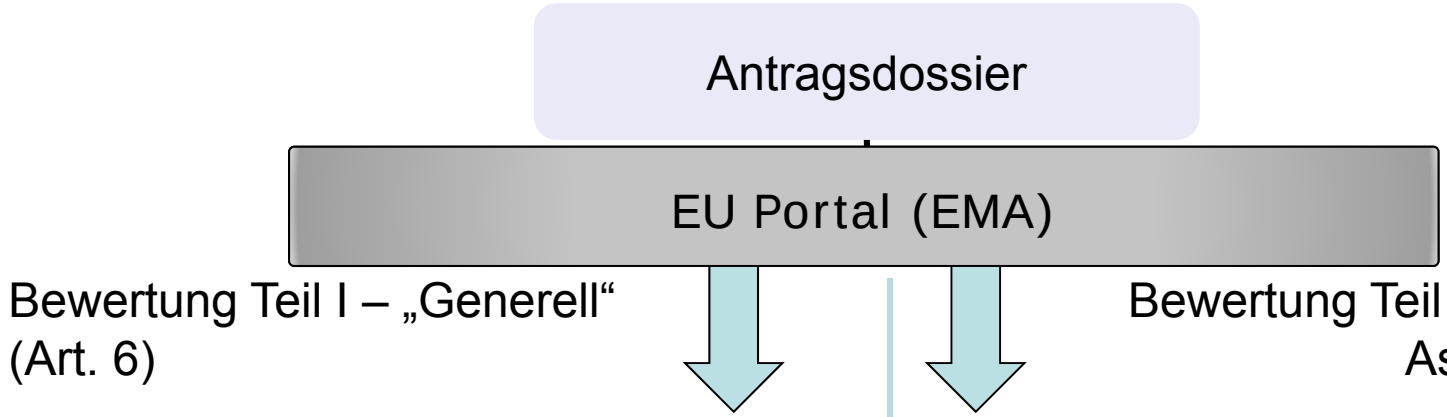
EMA (in Zusammenarbeit mit MS und Kommission): Aufstellung und Wartung des EU Portals (entry point) und der EU-Datenbanken (repository).

adaptiert nach Ruppert / vfa

Länderaufgaben

Reporting Member State (rMS) Berichterstattendes Mitgliedsland	Concerned Member State (cMS) Betroffenes Mitgliedsland
Rollenverteilung zu klären 3-6 Tage nach Antragseingang (Sponsor schlägt vor)	
Kommuniziert mit Sponsor	machen Anmerkungen, stellen ggf. Fragen
Konsolidierung und Finalisierung der **wissenschaftlichen Bewertung** (Bewertungsbericht Teil 1)	National Opt-Out Möglichkeit wenn • schlechtere Behandlg. als Standard • Verstoß gg. nat. Rechte (besondere AM (Art. 90) • Bedenken bzgl. Pat. Sicherheit oder Datentransfer
	Nationale ethische Bewertung (Bewertungsbericht Teil 2)

Bewertungsinhalte



Bewertung Teil I – „Generell“ (Art. 6)

Optional bis 2 Jahre im Voraus zu stellen

- minimalinterventionelle KP?
- Therapeutischer Nutzen & Nutzen für öffentliche Gesundheit, u. a.
  Relevanz der KP inkl. Begründung
  Population, Eigenschaften Prüfpräparate,
  Zuverlässigkeit/ Belastbarkeit der Daten (Design, Statistik)
- Risiken & Nachteile für die Prüfungsteilnehmer
- Herstellung/Einfuhr der Prüf- u. Hilfspräparate
- Kennzeichnung
- Prüferinformationen

Bewertung Teil II – „Nationale Aspekte“ (Art. 7)

- Einhaltung der Voraussetzungen für die Einwilligung nach Aufklärung
- Vergütung oder Aufwandsentschädigung der Prüfer/Prüfungsteilnehmer
- Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern
- Datenschutzaspekte
- Eignung der Prüfer
- Eignung der Prüfstellen
- Schadenersatzregelungen, Versicherung
- Biologische Proben (Gewinnung/ Lagerung/ zukünftige Nutzung)

adaptiert nach Ruppert / vfa

**: bei Rückfragen an Sponsor: Fristverlängerung um bis zu 31 (12+12+7) d

*** Einbindung eines zusätzlichen MS[2] nach Abschluss des Verfahrens: Frist 52 Tage

Sponsor: Dossier - Einreichung über zentrales EU Portal, Vorschlag eines rMS

*: - Mitteilung, welcher MS die Aufgabe des rMS übernimmt (6 d)
- Mitteilung, ob Antrag unter VO fällt und vollständig ist (10 d)

6/10 d * → Reaktion Sponsor 10 d, + 5 d für Finalisierung

Validierung (Prüfung auf Vollständigkeit) durch berichterstattenden Mitgliedstaat (rMS)*

Teil I – «Generelle Aspekte»

45 d** /***

bei multinationalen Prüfungen:

Phase I: Erstbewertung (rMS 26 d)

Phase II: Koordinierte Überprüfung (MS[2] 12 d)

Phase III: Konsolidierung (rMS 7 d)

Bei ATMP: Fristverlängerung um 50 d möglich

Reaktion Sponsor 12 d, + 7 d für koordinierte Überprüfung nach Eingang Rückmeldung;

erfolgt keine Rückmeldung Sponsor: Antrag gilt als hinfällig

Bewertungsbericht Teil I (Artikel 6) rMS

Keine „Genehmigung“, wenn Teil I nicht vertretbar

„positive Schlussfolgerung zu Teil I“ (mit/ohne Auflagen)

Teil II – «Nationale Aspekte»

45 d **/***

Reaktion Sponsor 12 d, + 19 d für Review nach Eingang Rückmeldung; erfolgt keine Rückmeldung Sponsor: Antrag gilt als hinfällig

Bewertungsbericht Teil II (Artikel 7) je MS[2]

Die Bewertungsberichte (Teil I und II) bilden die Basis für die MS[2], ihre Entscheidung über die klinische Studie zu treffen (Artikel 8)

Adaptiert nach Ruppert / vfa

Ablauf Bewertungsverfahren (1/3)

- Einreichung eines einzigen Antragdossiers über zentrales EU-Portal
- koordinierte Bewertung durch die betroffenen MS, in denen die klinische Prüfung stattfinden soll
- Sponsor:
  Wahl des berichterstattenden Mitgliedstaates („reporting memberstate“)
- Übrige Mitgliedstaaten, in denen die Prüfung stattfinden soll, werden beteiligt („memberstates concerned“)
- ggfs.:
  - „Einspruch“ eines betroffenen MS (Frist: 3 KT)
  - kann keine Einigung erzielt werden (Frist: 6 KT), ist der vorgeschlagene MS der berichterstattende MS

Ablauf Bewertungsverfahren (2/3)

Gliederung des Bewertungsverfahrens in Teil I und Teil II

- Teil I:
(Nutzen-Risiko-Bewertung, Anforderungen an Herstellung, Einfuhr und Etikettierung, Prüferinformation, ...)
→ ***durch berichterstattenden MS*** **(insg. 45 KT)**
- Erstbewertung durch berichterstattenden MS (26 KT)
- koordinierte Überprüfung durch betroffene MS (12 KT)
- Konsolidierung durch berichterstattenden MS (7 KT)

- Teil II: (kann bis zu zwei Jahre später eingereicht werden!)
(Aufklärung und Einwilligung, Qualifikation Prüfer, Eignung Prüfstellen, Vergütung Prüfer, Entschädigung Prüfungsteilnehmer, Schadensersatz, Versicherung, ...)
→ ***durch jeden betroffenen MS*** **(45 KT)**

Ablauf Bewertungsverfahren (3/3)

- im Anschluss:
  Zusammenfassen in **einen** Bescheid pro MS (5 KT)
  → Bewertung Teil I verbindlich für alle betroffenen MS
  → aber: „Opt-Out“ (u.a. „...where an ethics committee has issued a negative opinion, vgl. Art. 8 Ab

- eine „single decision“ je MS, die die Entscheidungen von EK und BOB umfasst

- weitere Neuerung:-
  - Wegfall des Leiters der klinischen Prüfung (LKP)
  - Folge: Ersatzkriterium zur Bestimmung der ff EK

Sponsor-Splitting

NEU: Eine KP kann **mehrere Sponsoren** haben (Art. 71)
alle Co-Sponsoren sind für die Einhaltung der VO verantwortlich (Art. 72)

Klare Abgrenzung der jeweiligen Verantwortlichkeiten (Vertrag)
Art. 72 (2) Zwingend zu benennen konkrete Sponsoren für

a) Einhaltung & Abstimmung Genehmigungsverfahren
b) Kontaktstelle für Fragen und Antworten zur KP
c) Durchführung von durch die Behörden geforderte Maßnahmen

Sponsor und Prüfer können identisch sein (Art. 71)
Delegation (ganz oder teilweise) nur via schriftlicher Verträge;
Gesamtverantwortung verbleibt beim Sponsor

- Patientensicherheit
- Verlässlichkeit und Belastbarkeit der Daten

Hauptprüfer/ Prüfer

Art.2 Definitionen:

(15) **“Prüfer”** eine für die Durchführung einer KP an der Prüfstelle verantwortliche Person

(16) **“Hauptprüfer”** ein Prüfer als verantwortlicher Leiter eines Prüferteams

Art. 49

Prüfer ist Arzt oder eine andere Person … (nat. Regelung zu erwarten)

Art. 73

Hauptprüfer stellt an Prüfstelle sicher, dass KP den Anforderungen der VO entspricht.

Hauptprüfer weist … Prüferteam … Aufgaben so zu, dass … Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie … Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der … Daten nicht gefährdet werden.

Das Antragsdossier muss sämtliche für die Validierung und Bewertung erforderlichen Dokumente zu…b) …, den Prüfern, …enthalten

Risiko: Rückkehr ins alte System?

Kernpunkte

Antragstellung:

- Ein zentrales e-Portal zur Einreichung aller Antragsunterlagen
  - auch für monozentrische KP
- Von der EMA aufgesetzt und betrieben
- EU-weit einheitliches Antragsdossier
- Eine Datenbank als Quelle für alle Informationen zu einer KP
- Ein gemeinsames Bewertungsverfahren für zentrale Aspekte unter Einbindung der betroffenen Mitgliedstaaten (concerned Member States, cMS)
- Koordinierung durch einen berichterstattenden Mitgliedstaat (reporting Member State, rMS; Bewertung Teil I);
- ergänzt durch ein nationales Verfahren für die Bewertung und Genehmigung der nationalen Aspekte mit Genehmigung über eine zuständige Stelle (Bewertung Teil II)
- Eine einzige Entscheidung pro Mitgliedstaat / eine Gebühr je MS für die Bewertung der KP (verringerte Gebühren für nichtkommerzielle IITs möglich)

Weitere Punkte:

- Risikobasierter Ansatz (echte Konsequenzen?)
- Vereinfachte Meldeverpflichtungen

Beurteilung

Vorteile:

- Einheitliche Dokumentation für eine KP für Europa
- Kein Papier
- Einheitliches IT-System / Zentralisierte Kommunikationswege
- Eine Quelle der Information / Zusammenstellen erleichtert
- Notwendigkeit der Kenntnis verschiedener nationaler Gesetze reduziert
- Zugänglich für alle an KP Beteiligte sowie die Öffentlichkeit

Risiken/Herausforderungen:

- Verfügbarkeit und Funktionalität des Portals / der Datenbank
- Nationale Implementierung für KP mit ionisierender Strahlung
- Offenlegung persönlicher Daten/ Datenschutz (z.B. CV)

Essentielle Dokumente

Investigator‘s Brochure (IB)

Prüferinformation / Prüferbroschüre (AMG)

Produktdossier, Prüferhandbuch (MPG)

- Zusammenstellung der klinischen und präklinischen Daten zu Prüfsubstanz (AMG) bzw. –produkt (MPG)
  - enthält alle für den Prüfer relevanten Informationen
  - Wissensgrundlage für Art, Umfang und Dauer der Studie
  - „lebendiges“ Dokument, d.h. laufende Aktualisierung

Definition Quelldaten

Jede erste schriftliche Dokumentation

- von Untersuchungen, von klinischen Befunden etc.
- in den Originalunterlagen / Patientenakte, Notizzetteln etc. (z.B. Laborbefunde, CT Bilder)

Erforderlich für Nachvollziehbarkeit und Bewertung der Studie

- Zu allen Einträgen im CRF müssen Quelldaten vorhanden sein
  (Ausnahme = Direkteinträge, z.B. QoL Fragebögen;
  Ausnahmen sind **vorab** mit Sponsor festzulegen)

Anforderung an Quelldaten

- Nachvollziehbare Dokumentation (Lesbarkeit, Autor, Datum)
- Fremdbefunde (z.B. Labor) sind zeitnah zu bewerten bzgl. klinische Signifikanz (Überwachungspflicht durch Signatur erfüllt)
- Alle Quelldaten sind Monitoren, Auditoren und Inspektoren zugänglich zu machen.
- Sonderfall elektronische Patientenakte:
  - „Audit-Trail“ vorhanden und einsehbar?
  - Isolierter Monitorzugang?
  - PC-Arbeitsplatz für Monitor vorhanden?
  - ➢ Falls nein: Ausdruck aller Dokumente (von Prüfer zu datieren und unterschreiben zur Bestätigung der Vollständigkeit und Korrektheit)

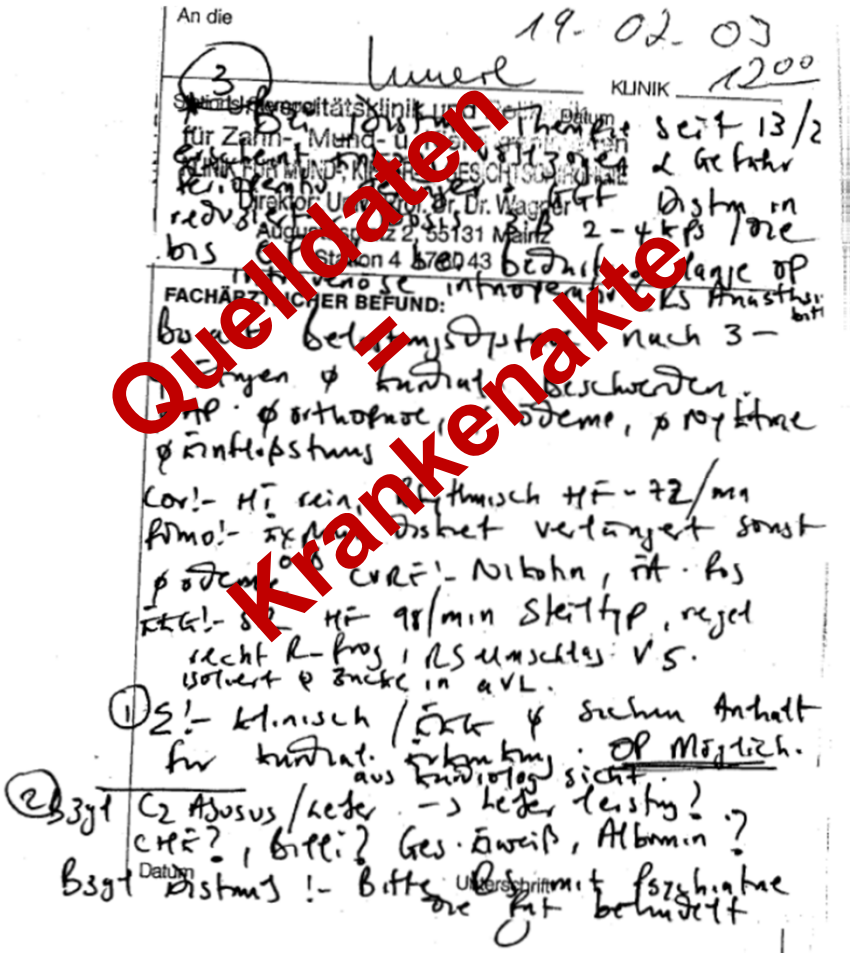
Quelldaten

- Originaldaten (Quelldaten):
  - Krankenakte (Papier, elektronisch)
  - Befunde (Labor, etc.)
  - Geräteausdrucke (EKG, etc.)
  - andere Notizen

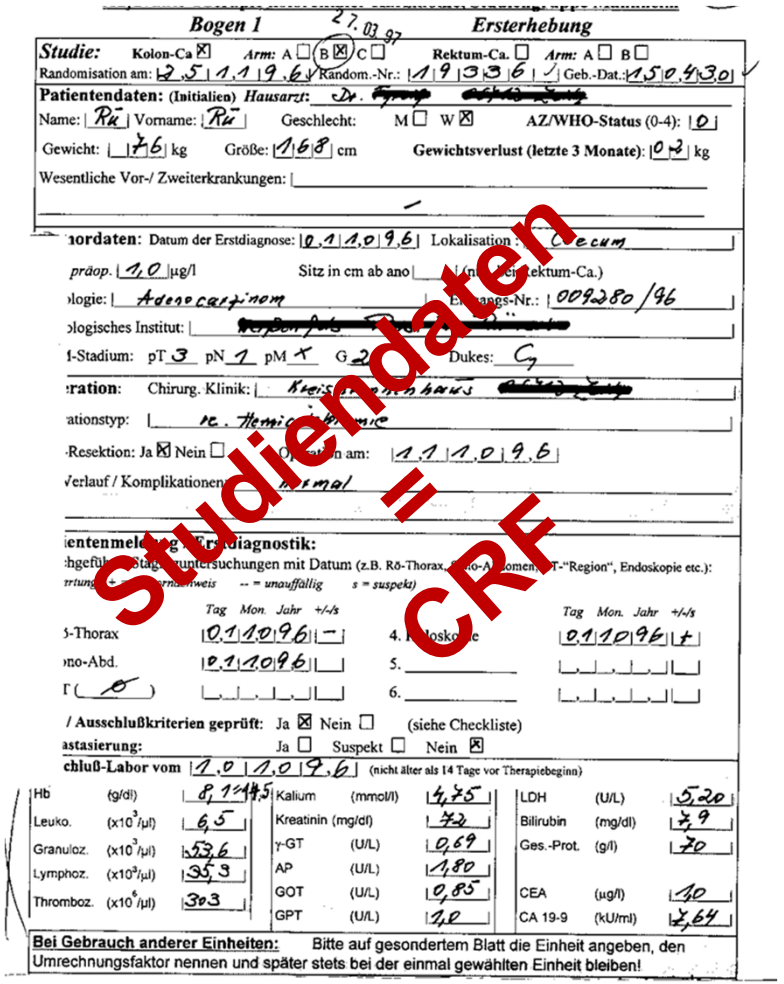
- Inhalte Krankenakte:
  - Studienteilnahme
  - Datum Einwilligung
  - Anamnese, Diagnose
  - Begleiterkrankungen, -therapien
  - studienspez. Visiten / Untersuchungen
  - Studienmedikation (Dauer, Dosierung)
  - unerwünschte Ereignisse ((S)UEs)

KKS Heidelberg
Koordinierungszentrum für Klinische Studien

Doppelte Dokumentation



Quelldaten = Krankenakte



Studiendaten = CRF

Investigator Study File (ISF)

Prüfarztordner, Zentrumsordner

- je Prüfzentrum, Ablage aller Dokumente, die im Verlauf einer klinischen Prüfung am Prüfzentrum relevant sind
  - allgemein, Studien und Patienten bezogen

Nutzen:

- Nachvollziehbarkeit der Qualifikation und aller Prozesse am Prüfzentrum

  → Gegenstand von Audits (Sponsor) und Inspektionen (Behörden)

PERSONAL- UND DELEGIERUNGSLISTE

Studienkürzel	Prüfer	Prüfzentrum	Prüfzentrums-Nr.
Musterstudie	Dr. Mustermann	Musterhausen	01

Name/Titel	Funktion (LKP/ P/ St/ äMP/ näMP[1])	Unterschrift	Kürzel	Zeitraum Studienbeteiligung		Aufgaben/ Rechte[2]	Unterschrift P: Ich bestätige Training und Authorisierung des Mitarbeiters vor Studienstart
				Beginn (TT/MM/JJ)	Ende (TT/MM/JJ)		
Dr. Mustermann	LKP/P	Mustermann	Mus	01.10.14		1-17	Mustermann
Dr. Hase	äMP	Hase	Ha	01.10.14		1,3,6,9,11,14,16	Mustermann
Dr. Schmidt, Peter	äMP	Schmidt	Scht	05.10.14		1,3,11,16	Mustermann
Meister, Anne	näMP	Meister	Mei	05.10.14		4,5,7,8,10,12,13,15,17	Mustermann

[1] LKP – Leiter der klinischen Prüfung, P – Prüfer, St – Stellvertreter des Prüfers, äMP –ärztliches Mitglied der Prüfgruppe, näMP – nicht-ärztliches Mitglieder der Prüfgruppe (AMG)

[2] bitte setzen Sie die zutreffende Zahl ein:

1: Einholung Einwilligung	2: Dokumentation Anamnese	3: med. Untersuchung	4: Vitalzeichen	5: CRF ausfüllen
6: CRFunterschreiben	7: Pflege Prüfzentrumsordner (ISF)	8: Querys / DCFs beantworten	9: Querys / DCFs unterschreiben	10: Bestellung Prüfpräparat
11: Ausgabe Prüfpräparat	12: Bilanzierung Prüfpräparat	13: Versendung/ Empfang Studienmaterial	14: Schulung neuer Mitglieder im Studienteam	15: SAE-Formblatt ausfüllen
16: SAEs unterschreiben	17: Pflege regulator. Dokumente	18: andere, bitte spezifizieren		

Unterschrift des Prüfers bei Close-out-Besuch: _____ Datum: _____

Trial Master File (TMF)

Ablage aller Dokumente, die im Verlauf einer klinischen Prüfung erstellt werden

- gesamte Studiendokumentation
  - von Planung bis Abschlussbericht

Nutzen:

- Nachvollziehbarkeit aller Prozesse durch vollständige Dokumentation jedes Arbeitsschrittes

  → Gegenstand von Audits (Sponsor) und Inspektionen (Behörden)

Drug Accountability

Dokumentiert werden:

- Wareneingang — Sponsor ⇒ Prüfzentrum
- Warenausgabe — Prüfzentrum ⇒ Patient
- Warenrücknahme — Patient ⇒ Prüfzentrum
- Warenrückversand ggf. -vernichtung — Prüfzentrum ⇒ Sponsor am Prüfzentrum

Fazit: Bestand, Lagerung und Verbleib von Prüfmedikation muss jederzeit anhand der Dokumentation zweifelsfrei belegt werden können

EudraCT-Nr:		Studienkürzel	**Musterstudie**
Prüfzentrum:	***0 1 - M U S T E R Z E N T R U M***		

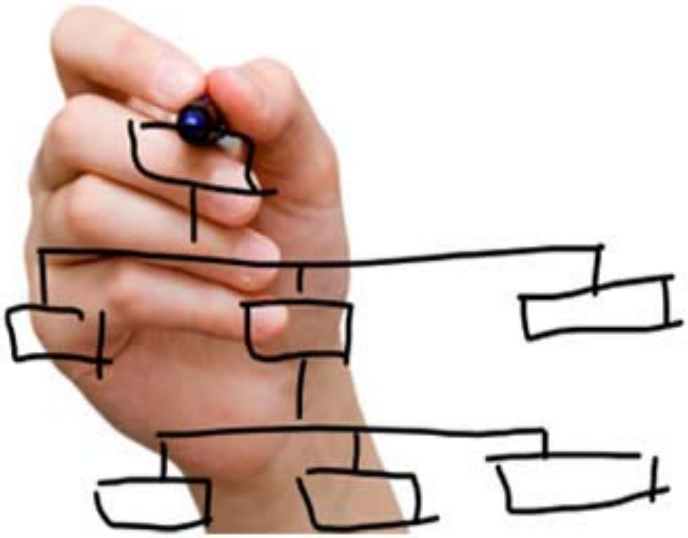
Drug Accountability Log (Patient) **Patient-Nr:** |0|1|-|0|0|1|

Chargen-Nummer	Datum Empfang am Zentrum	Ausgabe an Patienten		Rückgabe an Zentrum		Rest vernichtet*	Kürzel	Bemerkungen
		Datum	Menge [Kapseln]	Datum	Menge [Kapseln]			
1234	01.03.14	02.03.14	90	16.03.14	0	n. z.	Mey	
1234	01.03.14	16.03.14	90	30.03.14	5	ja	Schm	Einnahme 1x vergessen
1236	29.03.14	30.03.14	90	13.04.14	0	n. z.	Schm	
1236	29.03.14	13.04.14	90	27.04.14	15	Ja	Mey	3d Einnahmepause wg. AE
1378	26.04.14	27.04.14	90	-	-	n.z.	Mey	Packung wurde vom Pat. zu Hause vernichtet
1378	26.04.14	11.05.14	90	18.05.14	35	Ja	Schm	Therapieabbruch

* Bitte Rest bis zur Überprüfung durch Monitor aufbewahren; Vernichtung im Destruction Form dokumentieren

Datum _____ Name in Druckschrift _____ Unterschrift des Prüfers _____

Organisation



Arzneimittel -, Medizinprodukt – oder freie (nonAMG / nonMPG) Studie?

Jede Studie mit Patienten (-daten) muss von einer Ethikkommission angeschaut werden.

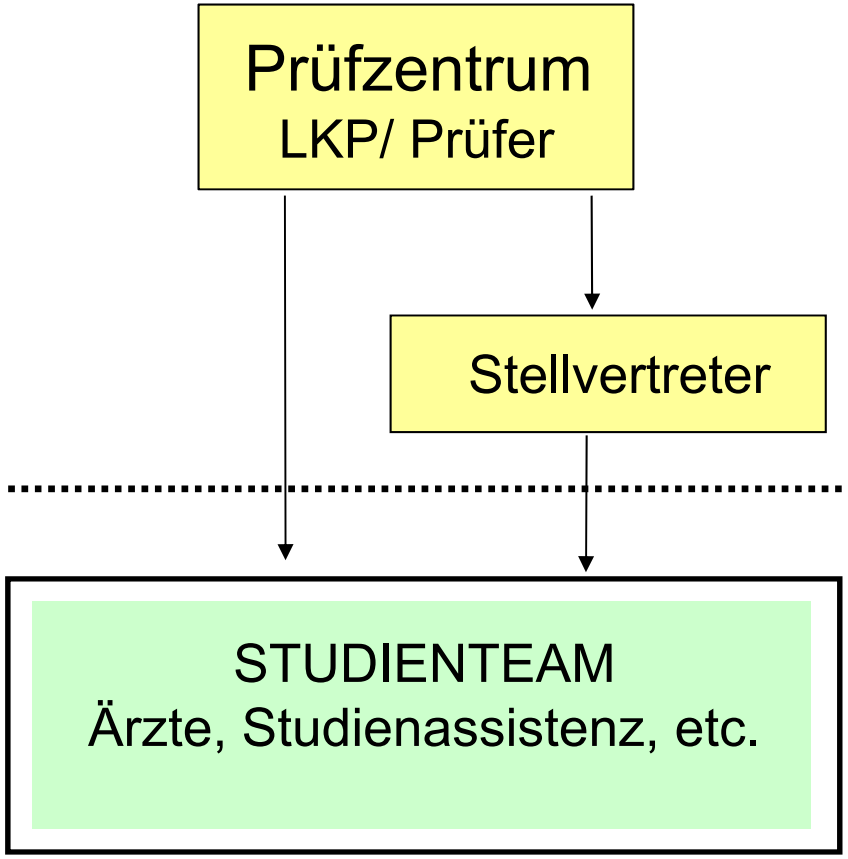
Fragestellung und Studiendesign beeinflussen aber, ob

- die EK (nur) beraten oder zustimmen muss,
- eine Behörde genehmigen muss,
- eine Versicherung nötig ist,
- und wie jedes schwerwiegende Ereignis zu melden wäre,
- …

Verantwortlichkeiten

- Sponsor: (nach AMG und MPG)
  - natürliche oder juristische Person
  - Verantwortung für Veranlassung, Organisation und Finanzierung
- Leiter der klinischen Prüfung (LKP) – National Coordinating Investigator (nach AMG & MPG)
  - national verantwortlicher Prüfer bei multizentrischen Studien
  - vom Sponsor ernannt
- Prüfer – Principal Investigator (PI), Stellvertreter
  - verantwortlicher Leiter eines Studienteams an einer Prüfstelle
  - verantwortlich für Auswahl, Training, Information und Überwachung des Prüfteams
- Ärztliches Teammitglied
  - Arzt, der mit zuständig ist für die Durchführung an einer Prüfstelle
- Teammitglied Studienassistenz – Study Nurse
  - kann vieles unterstützen, oft der Schlüssel zum Erfolg

Qualifikationsnachweis Prüfzentrum AMG

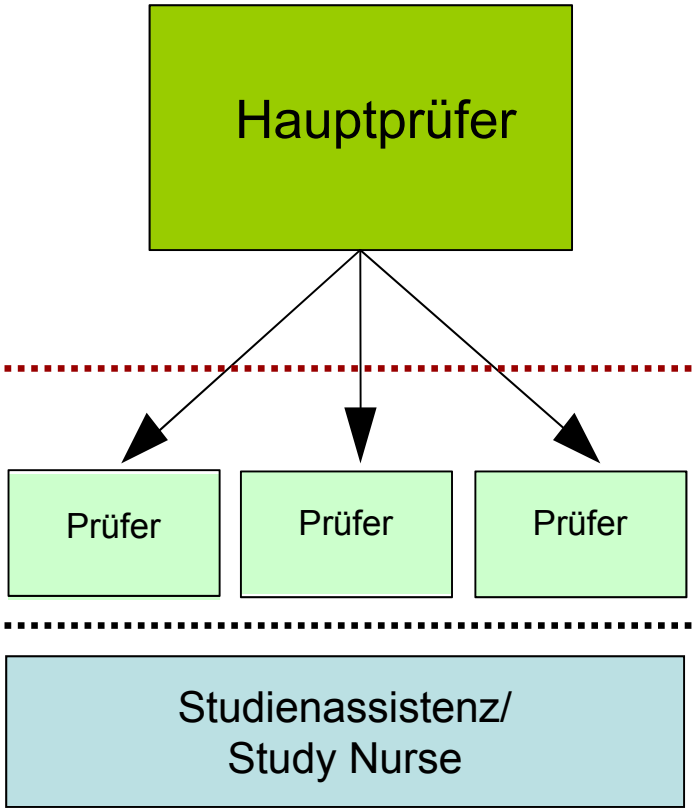


Beteiligte EK prüft

- persönliche Nachweise zu
  - Erfahrung (1 a AMG Studien)
  - Eignung (Facharzt, …)
- Beschreibung
  - des Zentrums
  - der Teamqualifik. & -führung

Keine Prüfung durch EK, Prüfer stellt sicher, dass die o.g. Angaben zu Teamquali. & Führung auch eingehalten werden

Qualifikationsnachweis
Prüfzentrum MPG & non AMG



Lokale EK genehmigt
- Zentrum
- Hauptprüfer

- einzelne Prüfer*

***Hinweis der EK Heidelberg: Bei non-AMG (Sonstigen) Studien wird nur der Studienleiter bewertet. Für andere Orte wäre dies zu prüfen.**

Keine Prüfung durch EK

Was darf die Study Nurse?

+ (Ja)

- Abläufe, Schnittstellen & Visiten organisieren
- Patienten suchen
- Dokumentieren (CRF)
- Zwischenfälle (SUE*) vorbereitend dokumentieren
- Drug Accountability Log führen
- Prüfarztordner (ISF) inkl. diverser Listen pflegen
- Monitoring vorbereiten und begleiten
- ...

- (Nein)

- aufklären und Einwilligung einholen (unterschreiben)
- ärztliche Untersuchungen und Befunde bewerten
- Dokumentation (CRF) freigeben, d.h. unterschreiben
- Zwischenfälle (SUE*) bewerten
- Verträge schließen

*SUE –Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis

Verantwortliche und sonstiges Aufgaben des Prüfers/ ärztlichen Mitglieds der Prüfgruppe

ICH E6, 4.1–4.13

- Qualifikationen, Vereinbarungen
- Ressourcen
- Medizinische Versorgung der Studienteilnehmer
- Kommunikation mit der Ethikkommission
- Einhaltung des Prüfplans
- Prüfpräparat(e)
- Randomisierung und Entblindung
- Einwilligungserklärung der Studienteilnehmer
- Aufzeichnungen, Berichte, Archivierung
- Statusberichte
- Sicherheitsberichte (AEs, SAEs)
- Studienabbruch, Studienaussetzung
- Abschlussbericht

KKS Heidelberg Koordinierungszentrum für Klinische Studien

Qualifikationen und Vereinbarungen

- Prüfer/ Ärztliches Mitglied der Prüfgruppe
  - Medizinische Qualifikation
  - Erfahrung im Fachgebiet
  - Studienerfahrung
  - Kenntnis von GCP und Regularien
- Vertraulichkeitserklärung und Prüfervertrag
  - auch zu Monitoring, Auditierung, Inspektionen
- Prüfplan und –änderungen mit Unterschrift
- Liste des Studienpersonals
  - Unterschriftenliste
  - Delegation von Aufgaben

KKS Heidelberg
Koordinierungszentrum für Klinische Studien

Qualifikationen -- „Curriculum Fortbildung“

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

BUNDESÄRZTEKAMMER

Bekanntmachungen

Der Vorstand der Bundesärztekammer hat in seiner Sitzung vom 19. April 2013 auf Empfehlung der Ständigen Konferenz der Geschäftsführungen und der Vorsitzenden der Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern und des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V. die folgende Curriculare Fortbildung beschlossen:

Curriculare Fortbildung

Grundlagenkurs für Prüfer/Stellvertreter und Mitglieder einer Prüfgruppe bei klinischen Prüfungen nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) und für Prüfer nach dem Medizinproduktegesetz (MPG)

KKS Heidelberg
Koordinierungszentrum für Klinische Studien

Ressourcen

- ausreichende Zahl an Studienteilnehmern
- ausreichend Zeit
- ausreichend und qualifiziertes Personal
  - Schulung und Information zu Prüfplan, Medikation und studienbezogenen Aufgaben
- adäquate Räumlichkeiten und Ausstattung
- wenige parallele, nichtkonkurrierende Studien

Medizinische Versorgung

- Prüfer/ Ärztliches Mitglied der Prüfgruppe verantwortet medizinische Versorgung
  - Prüfplaneinhaltung
  - Neben- und Wechselwirkungen
  - Beurteilung Laborbefunde
  - Erkrankungen während der Studie
  - Informationen über Studienteilnahme an Hausarzt
    Cave: Einverständnis des Teilnehmers

Einhaltung des Prüfplans

- macht die Daten vergleichbar / poolbar
- Vertragscharakter (Unterschrift)
- Ein- / Ausschlusskriterien beachten
- alle vorgesehenen Visiten und Untersuchungen vornehmen
- vollständig, korrekt, zeitnah dokumentieren (Akte und CRF)
- Änderungen / Abweichungen nur mit genehmigtem Amendment (Sponsor, CRO, EK, ...)

Prüfpräparat(e) / Drug bzw. Device Accountability

- vollständige Dokumentation / Verbleib:
  - Eingang am Prüfzentrum
  - Ausgabe nur an Teilnehmer
  - Rückgabe durch Teilnehmer
  - Rücksendung, Vernichtung
- Was? Wieviel? Wann ? Von wem? An wen? Verluste?
- Chargen-Nr., Geräte-Nr., Patienten-ID, Haltbarkeit
- Lagerung (Umgebung, kontrolliert, separat)
- Unterweisung Prüfer/ Prüfungsteilnehmer

Randomisierung und Entblindung

- Randomisierung nach Prüfplan
- Entblindungscodes:
  - vollständig, verschlossen, wirklich blind, sicher verwahrt, immer zugänglich und verfügbar, Studienpersonal informiert
- Entblindung:
  - nur in Notfällen, nur einzelne Codes, durch Prüfer, vorab Info an Sponsor, Begründung und Datum in CRF und auf Code, „need to know“ Prinzip

Informed Consent / Einwilligungserklärung

- Aufklärung (shared decision):
  - vollständig (20 Elemente)
  - korrekte Version der schriftlichen Aufklärung
  - laienverständliche Sprache
  - mündlich und schriftlich
  - kein Druck oder unangemessene Beeinflussung
  - ausreichend Zeit zur Entscheidung

- Einwilligung (informed consent):
  - freiwillig
  - schriftlich
  - **eigenhändig signiert und datiert** (Aufklärender Arzt, Teilnehmer)
  - Kopien an Teilnehmer

KKS Heidelberg
Koordinierungszentrum für Klinische Studien

Aufzeichnungen

- Originaldaten (Patientenakte) **und** Studiendaten (CRF, Studienakte):
  - chronologisch, modular
  - vollständig
  - korrekt
  - lesbar
  - zeitnah
  - übereinstimmend → Monitoring, Source Data Verification
- Prüfarztordner (ISF):
  - essentielle Dokumente (Prüfplan, IMPD, Verträge, SOPs, Einverständnisse, etc.)

KKS Heidelberg Koordinierungszentrum für Klinische Studien

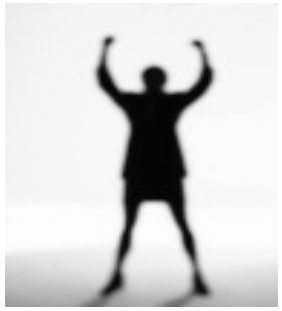
Definitionen: Adverse Event (AE)

Unerwünschtes Ereignis (UE):

Jedes medizinisch widrige Ereignis nach Einnahme des Prüfpräparates

Kausalität mit dem Prüfpräparat: egal

Definitionen: Serious Adverse Event (SAE)



Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE):

Jedes UE, das mindestens eins der unten stehenden Kriterien erfüllt:

- (Verlängerung der) Hospitalisierung
- Unmittelbare Lebensbedrohung
- Tod
- Bleibender Schaden/Invalidität
- Fehlgeburt oder Geburtsanomalie
- Medizinisch (hoch)relevant

Kausalität mit dem Prüfpräparat: egal

Definitionen: Serious Adverse Reaction (SAR)

Schwerwiegende Unerwünschte Arzneimittelwirkung (SUAW?):

Jedes SUE, bei dem ein begründeter Hinweis auf positive Kausalität besteht.

Typischerweise positive Kausalität:

- **Definitely related**
- **Probably related**
- **Posibly related**
- ***Not assessable***

Typischerweise negative Kausalität: unlikely related, not related

Definitionen: Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)

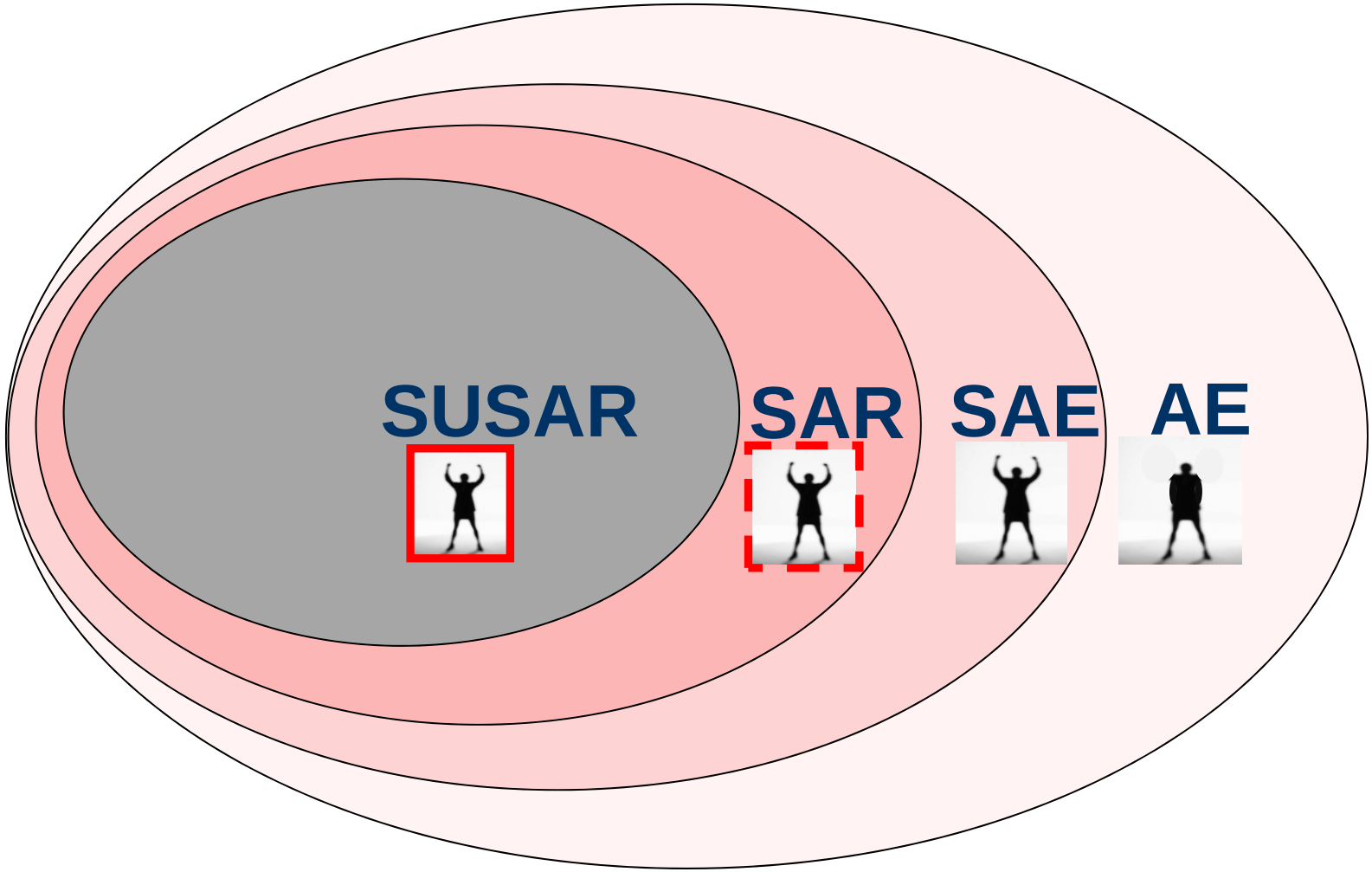
Verdachtsfall einer Unerwarteten SUAW (SUSAR)

Unerwartet: bisher nicht beschrieben in ‚Reference Safety Information' (RSI)

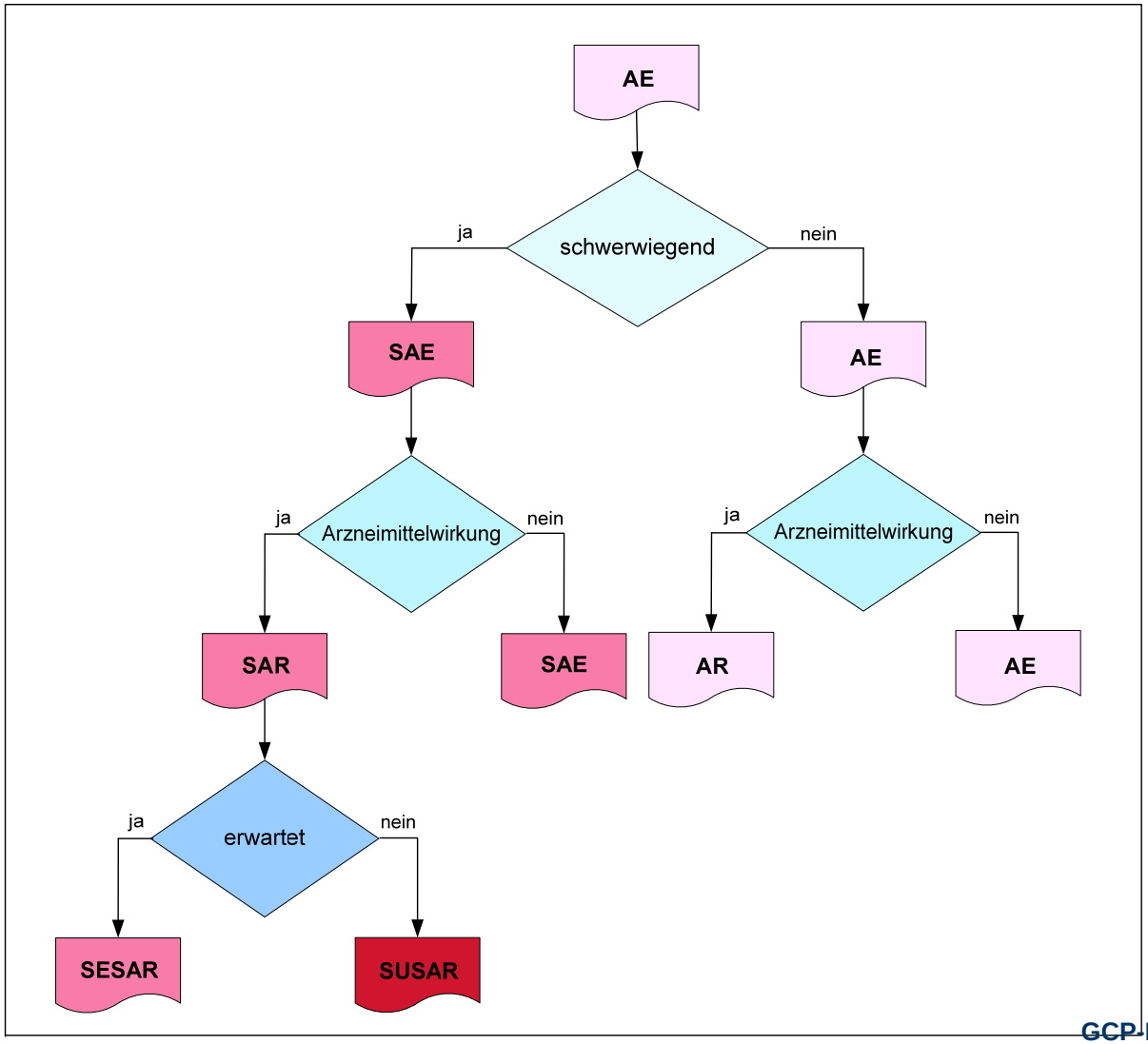
RSI:

- Investigator's Brochure (Prüferinformation)
- Summary of Product Characteristics (Fachinfo)
- Trial Protocol (Prüfplan)

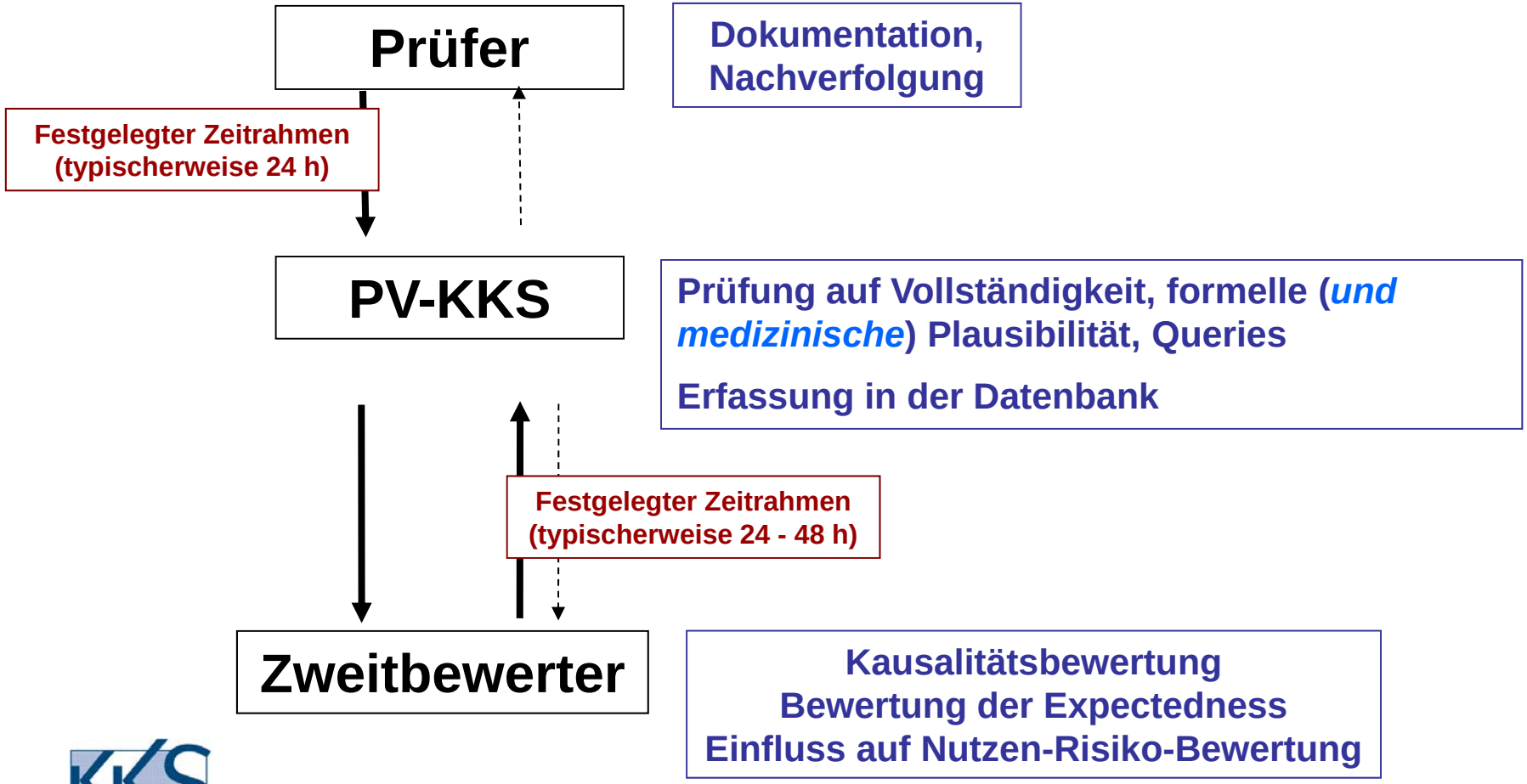
Aufkommen:



Pharmakovigilanz



Prozesse
SAE-Meldung und Zweitbewertung

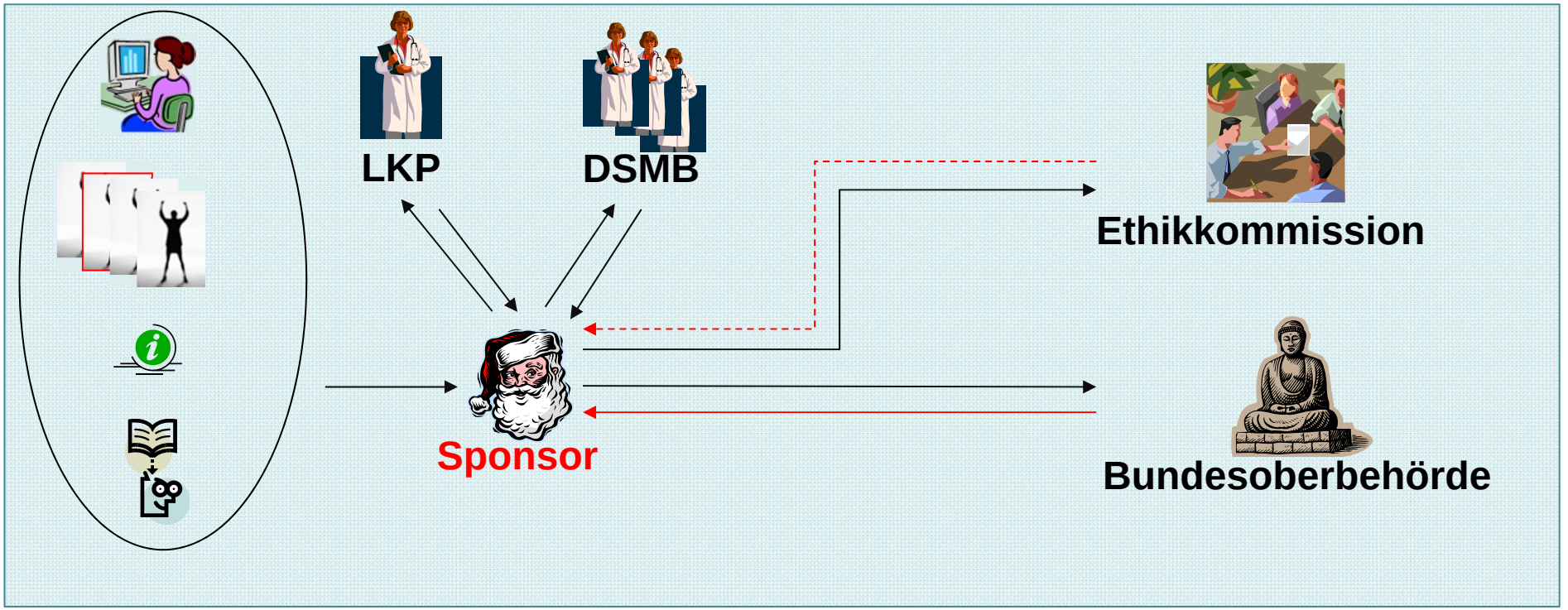


„Fünf ist Trümpf!“

- **Wer meldet? (Prüfer/ ärztl. Mitglied des Prüfteams)**
- **Wer wird gemeldet? (Proband/ Patient)**
- **Was wird gemeldet? (Ereignis)**
- **Beginn? (Startdatum des Ereignisses)**
- **Kausalität? (Zusammenhang mit IMP)**

Zielsetzung: Risiken Bewerten

Pharmakovigilanz



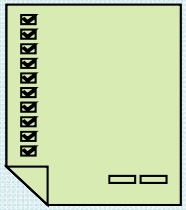
Zielsetzung: Maßnahmen Ergreifen

Pharmakovigilanz

Bundesoberbehörde

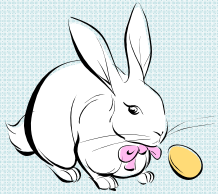
Sponsor

Ethikkommission



Protokollamendment

Studienabbruch



Zusätzliche Untersuchungen

Studienabbruch

- Mögliche Gründe (→ Prüfplan):
  - neue Erkenntnisse aus weiterlaufenden Tierversuchen oder parallel laufenden Studien
  - Häufung von SUEs oder unerwarteten UEs, SUEs
  - schlechte Rekrutierung
  - mangelnde Compliance

- Ausmaß:
  - einzelner Studienteilnehmer
  - ein Prüfzentrum
  - alle Prüfzentren (national, international)

Archivierung

- Quelldaten
- Laborberichte
- Zentrumsordner, Prüfarztordner (ISF)
- Identifizierungsliste der Teilnehmer
- Einwilligungserklärungen (Originale)
- ausgefüllte CRFs und Queries (Kopien)
- Dauer:
  - Gemäß AMG/ GCP: 10 Jahre nach Studienende, andere Fristen möglich (StrlSchV, RöV: 30 Jahre)

Gesetz / Richtlinie	Gültigkeit	Aufbewahrungszeitraum	Gültig für
ICH-GCP Abschnitt 4.9.5	International (USA/ Japan/ Europa)	➔ mind. **zwei Jahre** **über die letzte** Zulassung in einer ICH-Region hinaus	Sponsor u. Prüfer
		➔ mind. **zwei Jahre** nach dem Abbruch der klin. Entwicklung	
Arzneimittelprüf-richtlinie nach AMG § 26	national Zulassungs-studien	➔ Krankenblätter und Originaldaten: **längstmöglicher Zeitraum**, den KHS/ Praxis zulässt ➔ ID-Liste: **15 Jahre** nach Studienabschluss	Prüfer
		➔ TMF, SOPs: während Zulassungszeit ➔Abschlussbericht: während Zulassungszeit + 5 Jahre	Sponsor
GCP-V	national	➔ mind. **10 Jahre**	Sponsor / Prüfer
Nicht speziell für klinische Prüfungen:			
RöV StrSchV	national	➔ Dokumente s. § 28c bzw. § 87: mind. **30 Jahre**	Arzt
MBO-Ä **BGB**	national national	mind. 10 Jahre 30 Jahre für Originaldokumente (Empfehlung!)	Arzt Arzt

Seien Sie erfolgreich, vermeiden Sie Frust!

Suchen Sie die richtigen Studien für Ihr Zentrum aus!!!

Herzlichen Dank!

KKS Heidelberg
Koordinierungszentrum für Klinische Studien

Lust auf mehr???

Universitätsklinikum Heidelberg
Koordinierungszentrum für klinische Studien (KKS)
Abteilung Fort – und Weiterbildung
Voßstraße 2/ Gebäude 4410
69115 Heidelberg
Tel.: 06221/56-34515
E-Mail: fortbildung@kks-hd.de
Internet: www.kks-hd.de

KKS Heidelberg
Koordinierungszentrum für Klinische Studien