

PM QM

Fachzeitschrift für
pharmazeutische Medizin
und Qualitätsmanagement

3



ZUR SACHE
Datenspende als Chance

BERICHTE + ANALYSEN + MEINUNGEN
Digital Health and Digital
Treatments: The New Reality

QUALITÄTSMANAGEMENT
Kann die CLOUD eine
GxP-konforme Lösung für die
Pharmaindustrie sein?



DGPharMed
Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.



**GERMAN QUALITY MANAGEMENT
ASSOCIATION E.V.**

Neues Curriculum von Bundesärztekammer und Ethik-Kommissionen zu einem Update-Kurs – vorgestellt und kommentiert

Was Prüfärzte über die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 wissen sollen

Seit dem Jahr 2013 veröffentlicht die Bundesärztekammer curriculare Fortbildungen, welche die Inhalte, Länge und didaktischen Anforderungen an die sogenannten Prüfärztkurse definieren [1]. Dies geschieht auf Empfehlung der Ständigen Konferenz der Geschäftsführungen und der Vorsitzenden der Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern. Eine Teilnahme an diesen Kursen ist Voraussetzung für Ärztinnen und Ärzte, an klinischen Prüfungen mitarbeiten zu können. Die Curricula werden überarbeitet, spezifiziert und erweitert, so dies für erforderlich gehalten wird – dies war zuletzt 2016 der Fall gewesen. Im April 2020 wurden nun die Vorgaben für einen (neuen) Update-Kurs zur Verordnung (EU) Nr. 536/2014 beschlossen [2].

| Dr. Christoph Ortland und Dr. Ingo Rath



unterlagen durch die mehr als 50 Ethik-Kommissionen in Deutschland zu ermöglichen, wenn nicht gar zu gewährleisten.

Die aktuelle Situation

Seit dem Jahr 2016 gibt es drei unterschiedliche Kurse, deren Inhalte durch Curricula vorgegeben sind: den Grundlagenkurs, den Aufbaukurs sowie den Auffrischkurs. Eine Zusammenfassung der Historie sowie der – auch weiterhin gültigen – aktuellen Vorgaben ist in unserem Beitrag in der PM QM, Ausgabe 1/2019 zu finden [5]. In den von der Bundesärztekammer im vergangenen Jahr herausgegebenen Empfehlungen [6] war spezifiziert worden, dass im Falle wesentlicher rechtlicher Änderungen „[...] ein Update-Kurs von mindestens 2 UE [UE = Unterrichtseinheit à 45 Minuten] absolviert werden [soll], dessen inhaltlicher Schwerpunkt auf den geänderten Normen liegt.“ Dies erweitert die Empfehlungen aus dem Jahr 2016 [7], welche keine Vorgaben zur Länge von Update-Kursen gemacht hatten.

Hintergrund

Die in den Prüfärztkursen erworbenen Teilnahmezertifikate dienen den Ethik-Kommissionen als Basis für die Bewertung der Eignung von Prüfern und Stellvertretern im Rahmen eines Antrags auf zustimmende Bewertung einer klinischen Prüfung. Zu diesem

Zweck gibt es neben der Handreichung „Bei der Ethik-Kommission vorzulegende Qualifikationsnachweise für Prüfer, Stellvertreter und Prüfstelle“ [3] auch dezierte Vorgaben, welche Angaben auf diesen Zertifikaten ausgewiesen sein müssen [4] – alles vor dem Hintergrund, eine einheitliche Bewertung von Qualifikations-

Ein Curriculum der Bundesärztekammer zum schon seit Längerem angekündigten Update-Kurs zur Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (im Folgenden: EU-VO) hatte es bis zum April 2020 nicht gegeben. Neuerungen, die mit Umsetzung der EU-VO zu erwarten sind, wurden durch Seminarveranstalter entweder in das bestehende Kursangebot (hier vor allem die Auffrischkurse) eingearbeitet oder in eigenständigen, zwischen 2 und 4 UE langen Update-Kursen angeboten. Da viele Sponsoren über die Empfehlungen von Bundesärztekammer und Ethik-Kommissionen hinausgehend von aktiven Prüfer/Ärztinnen (i.e. an klinischen Prüfungen teilnehmenden Ärzten unabhängig von ihrer Funktion) regelmäßige Auffrischkurse fordern, waren diese Neuerungen eine Möglichkeit, inhaltlich erweiterte und interessante Kurse anzubieten – und dabei grundsätz-

lich auch der curricularen Vorgabe für Auffrischkurse zu folgen.

Struktur des Curriculums zum Update-Kurs Verordnung (EU) Nr. 536/2014

Im Curriculum für den Auffrischkurs heißt es über Update-Kurse, dass aufgrund der nicht vorhersehbaren Diversität möglicher regulatorischer Neuerungen kein konkretes curriculares Kurskonzept für einen Update-Kurs empfohlen werden könne. Ein eigenes Curriculum für einen Update-Kurs hatte es dann auch tatsächlich bis dato nicht gegeben. Selbst die Revision der Good Clinical Practice (GCP) Leitlinie ICH E6 (das sogenannte GCP Addendum ICH E6 [R2]), die im Jahr 2017 implementiert worden war, führte nicht zu einem eigenen Update-Kurs und somit kei-

ner curricularen Fortbildung. Zugabebeurteilungen betreffen die Neuerungen des GCP Addendums hauptsächlich Sponsoren und CROs, da die neuen Vorgaben für Prüfer zu einem guten Teil bereits im deutschen Arzneimittelgesetz und den Vorgaben der Sponsoren umgesetzt worden waren (Stichwort: *Investigator Oversight*).

Der „Update-Kurs für Hauptprüfer/Prüfer und ärztliche Mitglieder eines Prüfungsteams bei klinischen Prüfungen nach dem AMG und der Verordnung (EU) Nr. 536/2014“, so der offizielle Titel, besteht aus zwei Abschnitten von jeweils 2 Unterrichtseinheiten Länge:

1. Grundlagen und
2. Durchführung.

Wie alle Kurse, für die es Vorgaben in Form eines Curriculums gibt, schließt auch der Update-Kurs mit einer Lernerfolgs-

kontrolle ab. Das Bestehen dieser Lernerfolgskontrolle soll ein ausreichendes Verständnis aller wesentlichen Kursinhalte voraussetzen.

Der Abschnitt „Grundlagen“ gliedert sich in zwei Teile:

- a. Rechtliche Grundlagen (im Curriculum definiertes Lernziel: „Kennen“): Hier werden Definitionen (klinische Studie, klinische Prüfung, minimalinterventionelle Prüfung) sowie die Verfahren zur Genehmigung von Anträgen inklusive der Genehmigung von nachträglichen Änderungen abgedeckt.
- b. Ethische Grundlagen (Lernziel „Kennen und Anwenden“): Dieser Teil beinhaltet die Sonderfälle von klinischen Prüfungen mit nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen, Schwangeren oder stillenden Frauen sowie klinischen Prüfungen zu Notfall-Situationen.

Im darauf folgenden Abschnitt „Durchführung“, der mit dem Lernziel „Kennen und Anwenden“ verknüpft ist, sollen Aufgaben und die Verantwortung des Hauptprüfers, Aufklärung und Einwilligung, Anzeigepflichten, Dokumentation, patientensicherheitsrelevante Meldepflichten (Adverse Events – AEs, Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions – SUSARs) sowie Änderungen hinsichtlich der Überwachung und die Öffentlichkeit der EU-Datenbank abgedeckt und geschult werden.

Die Bundesärztekammer empfiehlt, den Kurs als Präsenzveranstaltung durchzuführen, „[...] in der Fragen gestellt werden können und eine vertiefende Diskussion zu den Hintergründen möglich ist“ [2]. Eine webbasierte Durchführung ist möglich, muss aber über eine CME-Zertifizierung

die Qualitätskriterien der Bundesärztekammer zum eLearning erfüllen.

Diskussion der inhaltlichen Anforderungen

Das Clinical Trials Information System (CTIS), welches integraler Bestandteil der EU-VO ist und dessen Verfügbarkeit die Anwendung der EU-VO triggern wird, wird voraussichtlich im Dezember 2021 „live“ gehen [8]. Dies bedeutet, dass die ersten klinischen Prüfungen, für die nach der neuen EU-VO eine Genehmigung beantragt wird, Ende des ersten Quartals 2022 in die klinische Durchführung kommen werden. Klinische Prüfungen können in der Übergangsfrist noch 12 Monate lang unter der aktuellen Gesetzgebung beantragt und 24 weitere Monate durchgeführt werden.

Artikel EU-VO 536/2014	Modul Curriculum Grundlagenkurs	Modul Curriculum Aufbaukurs	Modul Curriculum Auffrischungskurs	Modul Curriculum Update-Kurs
2	1.3	1.1, 3.1.1	1, 2	1, 2
5			2	1
6	1.2		2	1
7	1.2		2	1
8	1.2			1
9				1
11			2	1
12			2	
13			2	
14			2, 3	
15	2.2		2, 3	1, 2
16	2.2		2, 3	1, 2
17	2.2		2, 3	1
18	2.2		2, 3	1
19	2.2		2, 3	1
20	2.2		2, 3	1
21	2.2		2, 3	1
22	2.2		2, 3	1
23	2.2		2, 3	1
24	2.2		2, 3	1
28	2.1	1.1, 1.3, 3.1.1, 3.2.1	2, 3	2
29	2.1	3.2.1	2, 3	2
30		3.2.1	2	
31	2.1	3.2.1	2, 3	1, 2

32	2.1	1.1, 3.1.1, 3.2.1	2,3	2
33	2.1	3.2.1	2	1
34	2.1	3.2.1	2	
35	2.1	3.2.1	2, 3	1, 2
36			2, 3	2
37		3.3.1	2, 3	2
38		3.2.1, 3.3.1	2, 3	2
39			2	
40				2
41	2.3	3.2.1	3	2
42	2.3	3.2.1	3	2
43	2.3		3	2
44				2
45				2
47	2.2	3.2.4, 4.2	3	
48	2.2	4.2	3	2
49		1.1, 3.1.1	2	2
50		3.1.1	2	2
51	2.2	3.2.3, 3.3.1		
52	2.3	3.2.4, 4.2	3	2
53	2.3		3	2
54	2.3	3.2.1	3	2
56	2.2	3.2.1, 3.2.3	3	2
57	2.2	3.2.1, 3.2.3	3	2
58	2.2	3.2.1, 3.2.3	3	2
66	2.2	3.2.3		
67	2.2	3.2.3		
68	2.2	3.2.3		
69	2.2	3.2.3		
70	2.2	3.2.3		
71			2	
72			2	
73		1.1, 3.1.1	2	2
74			2	
76	2.3	1.2		
77		3.3.1		2
78	2.2	4.2	3	2
79				2
81		1.3		2

Tabelle 1: Vergleich der Referenzen auf die Artikel der EU-VO 536/2014 in den Curricula der Bundesärztekammer zu Grundlagen-, Aufbau-, Auffrischungs- und Update-Kurs. Nicht genannte Artikel der EU-VO 536/2014 wurden ausgeblendet. Farbliche Markierung: Referenziert ausschließlich im Update-Kurs.

Der Zeitpunkt der Veröffentlichung des Bundesärztekammer-Curriculums für den zugehörigen Update-Kurs erscheint daher früh, denn seit einiger Zeit war be-

kannt, dass mit einer Umsetzung der EU-VO nicht vor Ende 2021 zu rechnen wäre. Die Autoren interpretieren die Veröffentlichung daher eher als Ankündigung für Ver-

anstalter und Teilnehmer, sich auf eine Durchführung im kommenden Kalenderjahr 2021 einzustellen und diese entsprechend zu planen. Eine detaillierte Schulung auf

zukünftige Vorgaben und Prozesse wäre zum jetzigen Zeitpunkt möglicherweise als verfrüht zu bezeichnen, da das Erlernete viele Monate nicht genutzt würde. Es ist aber davon auszugehen, dass der Kurs letztendlich verpflichtend sein wird und die Ethik-Kommissionen prüfen werden, dass ein entsprechendes Zertifikat vorliegt – spätestens, wenn der Prüfarzt das erste Mal an einer klinischen Prüfung teilnimmt, die unter der neuen Gesetzgebung durchgeführt wird.

Des Weiteren ist erwähnenswert, dass viele Punkte, die im Curriculum zum Update-Kurs abgedeckt werden, Ärztinnen und Ärzte bei der Durchführung ihrer klinischen Prüfungen nicht betreffen werden – hier seien vor allem die Aufgaben des Sponsors und die Genehmigungsvorgänge im CTIS genannt.

Es ist sicherlich interessant für Prüfarzte, sich diese neuen Aspekte anzusehen, zumal auch im aktuellen Grundlagenkurs die regulatorischen Voraussetzungen für den Start einer klinischen Prüfung abgedeckt werden. In einem solchen Zusammenhang wäre es dann aber durchaus zweckmäßig gewesen, die Anpassung des Arzneimittelgesetzes durch das sogenannte „4. AMG-Änderungsgesetz“ und die weiteren zu erwartenden Änderungen bei Umsetzung der EU-VO zu beleuchten – inklusive Entfallen der deutschen „GCP-Verordnung“. Dies ist im Curriculum nicht vorgesehen. Ein Blick auf die Aufgaben und Verantwortlichkeiten des Partners „Sponsor“ ist aus unserer Sicht sinnvoll und erleichtert die Verortung und Einordnung der eigenen prüfärztlichen Verantwortlichkeiten. Da dies aber leider in den aktuellen Kursvorgaben für Grundlagen-, Aufbau- und Auffrischungskurs nicht umgesetzt wird – hier wäre als Stichwort risikobasiertes Qualitätsmanagement zu nennen –, erscheint es nicht passend, dies isoliert im Update-Kurs zu tun. Damit wird auch die Chance vertan, Prüfern, die die Rolle des Sponsors im Rahmen einer IIT (*Investigator-Initiated Trial*) einnehmen, ein entsprechendes Verständnis aller Ver-

antwortlichkeiten zu vermitteln. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang auch, dass die wichtige Neuerung des Co-Sponsorings (Artikel 72 der EU-VO) im Curriculum des Update-Kurses nicht enthalten ist.

Von den im Curriculum genannten Themen, die den ärztlichen Alltag in klinischen Prüfungen tatsächlich betreffen, sind einige nicht neu: Patientenaufklärung, Qualifizierung, Verantwortlichkeiten. Diese werden in den bereits vorliegenden curricularen Fortbildungen abgebildet. Zwar ergeben sich neue Verantwortlichkeiten für den Prüfer (der in der EU-VO als Hauptprüfer bezeichnet wird); diese ändern aber sein grundsätzliches Verantwortungs-Portfolio nicht.

Außerdem wird für den gesamten Bereich Durchführung – wie oben erwähnt – als Lernziel „Kennen und Anwenden“ angegeben. Auf den Methodenvorschlag der praktischen Übungen, wie sie zu diesem Themenkomplex zum Beispiel im Curriculum zum Grundlagenkurs empfohlen werden, wird im Update-Kurs verzichtet. Da sich der Update-Kurs an Ärztinnen und Ärzte richtet, die bereits einen Grundlagenkurs absolviert haben, ist dieses Vorgehen im Prinzip stringent. Allerdings wird im Curriculum des Update-Kurses angemerkt, dass im Bereich von Aufklärung und Einwilligung neben Kenntnissen auch Fertigkeiten vermittelt werden sollen. Der Begriff der Fertigkeiten wird in keinem der bisherigen Curricula verwendet. Es bleibt unklar, wie Fertigkeiten ohne praktische Übung vermittelt werden sollen.

Die Veröffentlichung eines Bundesärztekammer-Curriculums für einen Update-Kurs zur Schulung auf wichtige Neuerungen durch die EU-VO ist grundsätzlich zu begrüßen. Alles in allem erscheinen den Autoren Dauer und inhaltliche Schwerpunkte des neuen Update-Kurses allerdings nicht uneingeschränkt geeignet, auf große Akzeptanz bei den Kursteilnehmern zu stoßen, die für das Investment von etwa vier Zeitstunden

sicherlich etwas stärkere Fokussierung auf Praxisrelevanz erwarten dürften.

Diskussion der Kombination mit anderen Kursen

In den Curricula von Grundlagen-, Aufbau- und Auffrischungskurs wird davon ausgegangen, dass z.B. die jeweils aktuelle Version der GCP-Leitlinie als inhaltliche Basis zur Kursgestaltung verwendet wird: Bei Referenzen auf die GCP-Leitlinie wird in den Curricula der generische Ausdruck „ICH-GCP“ anstelle von ICH E6 (R1) bzw. (R2) benutzt, was die erforderliche Flexibilität und Aktualität gewährleistet.

Warum trifft dies nicht auch auf rechtliche Vorgaben zu? Die aktuellen Curricula enthalten für alle Kurse bereits Hinweise auf die EU-VO. Tabelle 1 enthält eine Zusammenstellung der Verweise auf die EU-VO aus den Curricula der vier Kurstypen (Grundlagenkurs, Aufbaukurs, Auffrischungskurs, Update-Kurs). Obwohl eine inhaltliche Prüfung der Details und der Detailtiefe sicherlich angemessen ist, ist auffallend, dass außer den Artikeln 9 („Den Antrag bewertende Personen“), 40 („Elektronische Datenbank für die Sicherheitsberichterstattung“), 44 („Bewertung durch die Mitgliedstaaten“), 45 („Technische Aspekte“) und 79 („Kontrollen durch die Union“) alle anderen im Update-Kurs-Curriculum zitierten Artikel der EU-VO bereits in den anderen Kursen (zumindest teilweise) abgedeckt sind bzw. referenziert werden.

Diese Zusammenstellung wirft die aus unserer Sicht sehr wichtige Frage auf, welchen Stellenwert der Update-Kurs im curricularen Gesamtkonzept hat. Gerade aufgrund der langen Übergangsfrist und der Wahrscheinlichkeit, dass Prüfer zwischen 2022 und 2024 sowohl klinische Prüfungen auf Grundlage der *Clinical Trials Directive* 2001/20/EC als auch der EU-VO durchführen werden, macht Schulungsanbietern die differenzierte Gestaltung

der erforderlichen Kurse vor allem für Anfänger schwierig.

Es ist einleuchtend, dass ein erfahrener Prüfer mit dem neuen Update-Kurs auf die EU-VO vorbereitet wird. Es stellt sich zwar die Frage nach dem Zeitpunkt der Durchführung für den Einzelnen; diese muss individuell beantwortet werden.

Wie aber gehen wir in den kommenden Monaten und Jahren mit Grundlagen- und Aufbaukurs vor? Beide rechtlichen Vorgaben (2001/20/EC und EU-VO) in 8 UE detailliert zu behandeln, erscheint schier unmöglich und wird mit einem Verlust der Trennschärfe zwischen den Vorgaben einhergehen. Bedeutet dies aber folgerichtig, dass ein Neuanfänger demnächst drei Kurse absolvieren muss: Grundlagen-, Aufbau- und Update-Kurs? Und: Ab wann stellen wir die Grundlagen- und Aufbaukurse komplett auf die EU-VO um? Dies dürfte, trotz der bereits jetzt existierenden Referenzen auf die Artikel der EU-VO, streng genommen erst kurz vor Abschluss der Übergangsfrist, voraussichtlich also Ende 2024, erfolgen. Es steht auch die Frage im Raum, ob Prüfärzte, die gemäß den gültigen Empfehlungen demnächst einen Auffrischkurs absolvieren müssen, zusätzlich auch den vollen Update-Kurs zur EU-VO benötigen, wenn wesentliche Teile des zugehörigen Curriculums bereits im Auffrischkurs abgedeckt werden.

Schlussbemerkung

Lange war das Curriculum zur EU-VO angekündigt, nun ist es endlich da. Schulungsanbieter und Teilnehmer dürften beruhigt sein, dass es noch mehr als ein Jahr bis zur Umsetzung der EU-VO und dem Start des CTIS dauern wird – Zeit genug, sich auf Neuerungen einzustellen und aufseiten der Schulungsanbieter entsprechende Konzepte für die Schulung zu entwickeln und mit den Ethik-Kommissionen im Rahmen der CME-Zertifizierung abzustimmen. Die Autoren würde sich freuen, wenn die Ethik-

Kommissionen und/oder die Bundesärztekammer sich mit einer Empfehlung bezüglich der gegebenen Überlappungen zwischen den verschiedenen Curricula an die Community wenden würden, sodass die „Lebensdauer“ des Curriculums zum Update-Kurs zur EU-VO klar wird – und damit auch die folgende vollständige Aktualisierung von Grundlagen-, Aufbau- und Auffrischkurs. Bereits mit den bisherigen Curricula war eine Unsicherheit in der Prüfärzteschaft feststellbar, die mit der Frage verknüpft ist: Welche Kurse brauche ich; Was fordern Ethik-Kommission, Sponsor und/oder CRO? Den Auffrischkurs zu adaptieren, wird unproblematisch sein. Aber wie lange wird der Update-Kurs zusätzlich zum Grundlagenkurs (und ggf. Aufbaukurs) absolviert werden müssen? Und akzeptieren die Ethik-Kommissionen Update- oder Auffrischkurse zur EU-VO, die vor Veröffentlichung des Curriculums veranstaltet wurden?

Seit der jüngsten Bewertungsempfehlung von Anfang 2019 [6] lässt sich die erhoffte Vereinheitlichung der Anforderungen der Ethik-Kommissionen an die Prüfärzte in Hinblick auf die zu absolvierenden Kurse beobachten. Dieser positive Trend könnte nun aber unbeabsichtigt umgekehrt werden, wenn durch fehlende Klarheit in der Beziehung der Curricula zueinander die Bewertung der Prüfärztausbildung von den Ethik-Kommissionen erneut unterschiedlich vorgenommen würde. |

Quellen

- [1] Deutsches Ärzteblatt, Jg. 110, Heft 23/24, A1212–A1219, 10. Juni 2013.
- [2] Deutsches Ärzteblatt | DOI: 10.3238/arztbl.2020.Update-Kurs_AMG_2020.
- [3] Handreichung „Bei der Ethik-Kommission vorzulegende Qualifikationsnachweise für Prüfer“, Stellvertreter und Prüfstelle vom 09.11.2018 (<https://www.ak-med-ethik-komm.de/> über das Menü „Hinweise für Antragsteller > Curricula Fortbildung“, zuletzt abgerufen am 01.10.2020).
- [4] Handreichung zu Zertifikaten sowie webbasierten Kursinhalten vom 09.11.2018 (<https://www.ak-med-ethik-komm.de/> über das

Menü „Hinweise für Antragsteller > Curricula Fortbildung“, zuletzt abgerufen am 07.08.2020).

[5] Rath I und Ortland C „Neue Empfehlungen für Ethik-Kommissionen zur Qualifikationsbewertung von Prüfärzten“ (PM QM 2019, Jahrgang 21, Heft 1, März, S. 4–9).

[6] Deutsches Ärzteblatt | DOI: 10.3238/arztbl.2019.Empfehlungen_AMG_MPG_2019.

[7] Deutsches Ärzteblatt | 7. Oktober 2016 | DOI: 10.3238/arztbl.2016.Empfehlungen_AMG_MPG_2016.

[8] CTIS Highlights Newsletter 01 Issue 1 June 2020 (<https://www.ema.europa.eu/> über das Menü „News & Events > Publications > Newsletter“, zuletzt abgerufen am 01.10.2020).

AUTOREN



Dr. Christoph Ortland ist Geschäftsführer des Auftragsinstitutes Forschungsdock GmbH und der Forschungsdock Akademie GmbH. Er ist seit 1993 in der klinischen Entwicklung von Arzneimitteln und Medizinprodukten tätig.

Kontakt

christoph.ortland@forschungsdock.de



Dr. Ingo Rath, Senior GCP Consultant bei CliPS – Clinical Project Services®, ist Biologe und seit 20 Jahren in der klinischen Forschung tätig. In dieser Zeit nahm er bei verschiedenen CROs Aufgaben in den Bereichen Clinical Operations und Qualitätsmanagement wahr und arbeitet derzeit hauptsächlich als Klinischer Monitor und GCP-Trainer. Er ist Mitglied im erweiterten Vorstand der GQMA.

Kontakt

rath@clipservices.de