

Klinische Forschung for Future – nach der Pandemie und vor der CTR

Bericht über das 29. Symposium des Bundesverbands Medizinischer Auftragsinstitute (BVMA) e.V. am 26. November 2021 als Hybridveranstaltung

*Dr. Anna Hammer, Dr. Andrea Karl
Winicker Norimed GmbH, Nürnberg / München und BVMA e.V.*

Nach der Pandemie - der Titel war leider zu optimistisch - COVID-19 hat die Welt immer noch im Griff. Obwohl als Präsenzveranstaltung geplant, wurde das 29. BVMA Symposium in diesem Jahr als Hybridveranstaltung durchgeführt. Eine persönliche Teilnahme war unter den 2G-plus Regeln möglich. Das Get-Together am Vorabend fand so im kleineren Kreis statt und das Symposium wurde zusätzlich per Livestream übertragen, eine Technik, die sich bereits im Vorjahr bewährt hatte und ohne Pannen durchgeführt werden konnte. Auch einige Referenten wurden für die Zeit ihres Vortrags und der anschließenden Diskussion per Video zugeschaltet.

Die Moderation des Symposiums leiteten Martin Krauss, Ralf Freese und Dr. Yvonne Rollinger vom BVMA-Vorstand mit Unterstützung von mehreren BVMA Mitgliedern in den einzelnen Sessions.

Herr Krauss stellte kurz den Ablauf des Symposiums vor, das in bewährter Weise in vier Sitzungen à 3 Vorträgen eingeteilt war. Für die anschließende Fragerunde konnten die Teilnehmer des Symposiums ihre Fragen über eine App stellen.

In seiner Einführung erinnerte Herr Krauss an Prof. Hasford, der im Sommer dieses Jahres verstorben war. Herr Krauss hob dessen ethisches Verständnis hervor und zitierte seine Worte „wenn es mal wieder ganz schlimm ist – ich bin ja Optimist“, die besonders gut in den bevorstehenden Pandemiewinter zu passen scheinen.

Regulatorisches

Nach den einführenden Worten begann die erste Vortragsreihe des Tages zum Thema Regulatorisches.

EU – Überblick über den aktuellen Stand

Prof. Dr. Jens Peters

Den Anfang machte Prof. Dr. Jens Peters, Geschäftsfeldleiter Klinische Forschung und Tierarzneimittel beim Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI). Er berichtete zunächst über Neuigkeiten für die klinische Prüfung im Zusammenhang mit dem Brexit. Hier gibt es einige klare Vorgaben zur Registrierung, wie die Registrierung von britischen Prüfungen im International Standard Randomised Controlled Trial Number-Register (ISRCTN), in ClinicalTrials.gov und ggf. im EU-Register. Die

Veröffentlichung der Studienergebnisse muss bei pädiatrischen klinischen Prüfungen nach 6 Monaten ansonsten nach 1 Jahr in dem anfangs gewählten Register erfolgen. Ebenso ist ein Abschlussbericht bei der britischen Health Research Authority (HRA) einzureichen. Von Seiten der EU gelten für alle Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs), die nach der Übergangszeit auftreten (Feb. 2021) die Meldepflichten eines Drittlandes, Good Laboratory Practice (GLP)-Anforderungen gelten auch für präklinische Daten. Für UK gibt es ein neues Antragsverfahren, in dem ab 01. Januar 2021 Studienanträge über den Gemeinsamen Review einzureichen sind. Dies bedeutet: ein Antrag, eine Bewertung, eine Entscheidung.

Erfreuliches gibt es bezüglich der Datenverarbeitung zu nennen. Die Europäische Kommission (EU KOM) hat einen Angemessenheitsbeschluss gefasst, auf dessen Basis personenbezogene Daten aus der EU nach UK übermittelt werden können. Das dortige Schutzniveau ist somit dem nach EU-Recht als gleichwertig einzuschätzen. Diese Regelung muss allerdings vier Jahre nach Inkrafttreten wieder erneuert werden. Ebenso müssen Prüfungsteilnehmer über diese Datenübermittlung informiert werden. Dr. Peters gab noch einen Überblick über die Studienzahlen in UK und Europa (Deutschland, Spanien), die insgesamt stark rückläufig sind. Derzeit steht UK hinter Spanien und Deutschland auf Rang drei. Die britische Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) steht wegen finanzieller Probleme unter Druck, so dass es durchaus zu einem massiven Stellenabbau von bis zu 25% des Personals kommen kann.

Der nächste Themenbereich war die Klinische Forschung in der COVID-19-Pandemie mit dem Fast Track Development und Approval. Der Rapid Scientific Advice wird in max. 20 Tagen (statt 40-70) durchgeführt. Die European Medicines Agency (EMA) hat auch die Kosten für die wissenschaftliche Beratung zu COVID-19 komplett gestrichen. Das Rolling Review Verfahren, die Teleskopierung von Phasen klinischer Prüfungen, stärkere Nutzung von Vorwissen und die Einbeziehung von Real World Data (RWD) und Real World Evidence (RWE) wurden gelistet. Die RWE4Decisions ist eine Multi-Stakeholder Initiative zur Bewertung innovativer Behandlungen, für die nur begrenzte Daten zur Verfügung stehen. Zusätzlich gibt es eine Initiative der EMA, die als Brücke aus RWE und RWD zwischen Behörden und dem European Health Data Space (EHDS) der EU KOM dienen soll, das sogenannte *Data Analysis and Real-World Interrogation Network* (DARWIN). Beim European Health Data Space sind 25 europäische Länder beteiligt. Er soll der Förderung des sicheren Austauschs von Patientendaten und der Kontrolle der BürgerInnen der EU über ihre Gesundheitsdaten dienen. Dies ist auch als Support für die Forschung zu Arzneimitteln und Medizinprodukten gedacht. Für die Pharmaindustrie ist kein Zugang vorgesehen. Mit dem Europe's Beating Cancer Plan soll der Kampf gegen den Krebs geführt werden. Dieser Plan beinhaltet Initiativen im Bereich von Forschung, Innovation und Digitalisierung.

Dr. Peters berichtete, dass die EU KOM aufbauend auf den Lehren aus der COVID-19-Pandemie beabsichtigt, eine Evaluierung und Überarbeitung des EU-Rechts über Humanarzneimittel durchzuführen, um eine zukunftssichere und krisenfeste EU-Arzneimittelversorgung zu gewährleisten. Insbesondere sollen Innovationen gefördert werden. Zum Aufbau einer European Health Emergency Response Authority (HERA) werden bis 2027 sechs Milliarden Euro zur Verfügung gestellt. Diese Krisenbehörde soll das Kernstück einer starken EU-Gesundheitsunion

darstellen, mit dem Ziel Gesundheitsgefahren durch Früherkennung abzuschätzen und rasch zu reagieren, sowie Forschung und industrielle Kapazitäten zu fördern. Von der EU KOM, der Heads of Medicines Agency (HMA) und der EMA wurde eine Network Strategie bis 2025 vorgeschlagen, um Bürokratie- und Verwaltungsaufwand zu reduzieren, eine schnellere und effektivere Beratung für Studien und die Nutzung von Daten und Informationen zum Nutzen der öffentlichen Gesundheit zu ermöglichen.

Im Juni 2021 gab es eine Beschlussformulierung für eine EU-weite gemeinsame Zusatznutzenbewertung, die EU-Health Technology Assessments (EU-HTA) Verordnung, nach der ab 2025 eine Einreichungspflicht für bestimmte Produkte zum Joint Clinical Assessment (JCA) durch eine Koordinierungsgruppe vorgegeben ist. Die Klinische Forschung wird in Bezug auf bestimmte Bewertungspunkte betroffen sein.

Seit 13. Juli 2021 ist das Clinical Trial Information System (CTIS) voll funktionsfähig und soll am 31. Januar 2022 online gehen. Der Ratschlag von Dr. Peters lautet, man soll sich frühzeitig damit vertraut machen, denn ab Januar 2023 sollen alle klinischen Studien über dieses System eingereicht werden. Diese Thematik wurde auch in den nachfolgenden Vorträgen von Frau Dr. Chase und Herrn Dr. Pankow noch genauer vorgestellt.

Dr. Peters hat zum Schluss noch Neuigkeiten zur Medical Device Regulation (MDR) und European Database on Medical Devices (EUDAMED), welche seit Oktober 2021 zum Teil funktionsfähig ist, sowie der In Vitro Diagnostic Regulation (IVDR) erwähnt. Am Ende seines Vortrags ging Dr. Peters kurz auf diverse Leitfäden ein und hatte für die Zuhörer eine gute Nachricht zu dezentralisierten Studien – das Empfehlungspapier wird zeitnah erwartet.

Update on ICH E6 Renovation

Gabriele Schwarz

Frau Gabriele Schwarz, Leiterin der Abteilung Good Clinical Practice (GCP) Inspektion beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), berichtete wieder traditionell zum Thema ICH Update und GCP Hot Topics.

Als aktives Mitglied der Expertengruppe arbeitet Frau Schwarz als Deputy Regulatory Chair an den „GCP Renovations“ der International Council for Harmonisation (ICH) E6(R3) Guideline mit und konnte somit aus erster Hand über die Fortschritte berichten. Eine komplette Revision und Neuorganisation der ICH E6(R2) Leitlinien wird seit September 2019 erarbeitet. Demnach soll ein übergeordnetes Papier mit den entscheidenden Grundsätzen erstellt werden. Der Annex 1 wird das ersetzen, was momentan in der GCP Leitlinie steht und wird Updates enthalten. Annex 1 und 2 überschneiden sich in vielen Punkten, deshalb ist geplant, zunächst nur Annex 1 zu überarbeiten.

Patienten und Forscher sollen mit in die Entwicklung der Leitlinie eingebunden werden. GCP Standards im Verhältnis zum risikobasierten Ansatz müssen beachtet werden. Ziel ist hierbei, dass genügend klare GCP Standards und eine möglichst große Flexibilität bei der Implementation in Einklang stehen.

An oberster Stelle steht auch die Transparenz während der Entwicklung der Richtlinie. So werden kontinuierlich Webkonferenzen mit Interessensvertretern abgehalten. Im April wurden die Draft Principles auf der ICH Webseite veröffentlicht. Allgemeine Überlegungen sind u.a., dass die Richtlinie nur auf interventionelle klinische Studien mit Prüfmedikation zutreffen soll. Allumfassende Prinzipien z.B. „Quality by Design“ aus der ICH E8(R1) Leitlinie werden etabliert und das risiko-basierte Qualitäts-Management soll gefestigt werden. Frau Schwarz stellte exemplarisch einige Punkte der Draft Principles vor, die aus ihrer Sicht relevante Änderungen enthalten und die derzeit in der Arbeitsgruppe intensiv diskutiert werden. Im Besonderen betrifft dies die Punkte 2, 6, 7, 8, 10, und 11. So soll die Sicherheit der Studienteilnehmer in regelmäßigen Abständen überprüft werden, ebenso soll die Auswahl der Studienteilnehmer repräsentativ für die zu erwartende Population sein, bei der das Medikament angewandt werden soll. In einem anderen Unterpunkt geht es um die Verantwortung für die klinische Studie (Overall Responsibility). Auch die Definition von „qualifizierten Individuen“ wird überarbeitet. In Draft Principle 7 spielt die Qualität bei Design und Durchführung der klinischen Studie eine Rolle. So sollen Faktoren identifiziert werden, die kritisch für die Qualität sind. In Draft Principle 10 geht es um verlässliche Studienergebnisse. Digitalisierte Werkzeuge und Systeme sollen dementsprechend hinsichtlich des Datenschutzes, der Sicherheit der Informationstechnologie und der Benutzerverwaltung geeignet sein und müssen validiert werden. Auch spielt wieder die Transparenz eine große Rolle. Zuletzt schilderte Frau Schwarz die Herausforderung, einerseits genau und andererseits nicht zu detailliert zu sein. Es ist auch klar, dass der bisherige Zeitplan mit Unterzeichnung der technischen Dokumente (Principles and Objectives/Annex 1) im Dezember 2021 nicht eingehalten werden kann, sie betonte aber, es werde trotz COVID-19 intensiv an den Neuerungen gearbeitet.

Remote SDV / eConsent / Digital Signature

Silke Wendler

Am Ende der ersten Vortragsreihe sprach Frau Silke Wendler, die als Senior Manager Clinical Operations bei Labcorp Clinical Development GmbH tätig ist, über Source Data Verification/Source Data Review (SDV/SDR), remote SDV und die digitale Signatur. Sie berichtete über Erfahrungswerte der BVMA-Mitgliedsfirmen, die in einer Umfrage ermittelt worden waren, und warf einen Blick in die Zukunft.

Nach einer kurzen Erläuterung der Definitionen von SDV - der Überprüfung der korrekten Übertragung von Quelldaten und SDR - der Überprüfung der Qualität und Protokollkonformität von Quelldaten, ging Frau Wendler genauer auf die Möglichkeiten des remote SDV/SDR ein.

Nachdem der Patient eine Einverständniserklärung abgegeben hat und die zuständige Behörde und Ethikkommission zugestimmt haben, kann ein remote SDV/SDR durch den Monitor in einer geschützten Umgebung stattfinden. Hier gibt es grundsätzlich 3 Möglichkeiten, den passiven oder aktiven Fernzugriff auf die Quelldaten, sowie die Verwendung verblindeter Kopien von Quelldaten. Letztere müssen dann allerdings in einem späteren Schritt vor Ort noch einmal auf ihre Korrektheit überprüft werden. Frau

Wendler erläuterte die Vor- und Nachteile der 3 Methoden. Dabei beschrieb sie den aktiven Fernzugriff als Idealvorstellung. Die anderen Möglichkeiten könnten zwar von jedem Zentrum durchgeführt werden, sind aber relativ zeitaufwendig, ineffizient und ineffektiv.

Während der COVID-19-Pandemie ist lt. BfArM-Empfehlungen zur EMA Guidance Version 4 (25. Februar 2021) in begründeten Ausnahmefällen und im zwingend erforderlichen Umfang ein Fernzugriff auf Quelldokumente/Quelldaten zum Zwecke des Monitorings möglich. Als begründete Ausnahmefälle wird folgendes genannt: COVID-19 Studien, Studien, die schwerwiegende oder lebensbedrohliche Zustände betreffen, das Fehlen von SDV für kritische Daten kann inakzeptable Risiken für die Studienteilnehmer oder die Zuverlässigkeit/Integrität der Studienergebnisse darstellen, die Beteiligung besonders gefährdeter Teilnehmer (z.B. Kinder) oder solcher, die nicht in der Lage sind, ihre Einwilligungserklärung zu erteilen (Notsituation, Patienten mit fortgeschrittener Demenz), sowie Pivotalstudien.

Frau Wendler konnte auch von Erfahrungswerten der BVMA-Mitgliedsfirmen berichten. Danach haben 5 Firmen rSDV für ca. 15 Studien während der COVID-19-Pandemie beantragt (50% COVID-19 Studien) und für etwa die Hälfte wurde ein positiver Bescheid erlassen. Die Umsetzung erfolgte z.T. mittels Videoübertragung, remote Zugriff, Versendung/Upload verblindeter Kopien. Bei 2 Studien konnte rSDV in allen Zentren umgesetzt werden, ansonsten nur teilweise.

Frau Wendler warf einen Blick in die Zukunft, was die Vorteile von rSDV/SDR angeht. Hier nannte sie die Patientensicherheit, welche durch eine häufigere Datenüberprüfung besser gesichert wäre (v.a. könnte SDV zeitnah direkt nach dem Einschluss des ersten Patienten stattfinden), Effizienz, Flexibilität und Kostenersparnis, den ökologischen Aspekt (z.B. weniger Reisetätigkeit) und auch die Unabhängigkeit von äußeren Einflüssen (z.B. Pandemien, Vulkanausbrüche, Flutkatastrophen). Zusammenfassend wird es wohl keine allgemein gültige Lösung geben, ideal wäre ein zielgerichteter risikobasierter Ansatz. Eine Verzahnung von remote und on-site Monitoring wäre möglich und wünschenswert.

Ist Deutschland bereit für die Umsetzung? Dafür sind die Akzeptanz und Kooperation von Behörden und Prüfzentren, die Verfügbarkeit von Systemen für den Fernzugriff und eine vollständige Integration aller Daten in Electronic Medical Records (EMR) nötig.

In einem letzten Punkt sprach Frau Wendler den eConsent an und erläuterte die Definition der FDA. Durch die Verwendung von elektronischen Systemen und Prozessen wäre es beispielsweise möglich, Videos für Erklärungen zu verwenden, eine bildliche Darstellung und Vorlesefunktion einzufügen, unbekannte Begriffe in einem Glossar zu listen, sowie Kommentarfelder zu nutzen, in denen der Patient seine Fragen notieren kann. Weitere Vorteile von elektronischen Systemen wären auch automatische Versionskontrollen, so dass es zu weniger Findings bei Inspektionen kommen würde, eine konsistente Informationsübermittlung sowie die Steigerung der Attraktivität für gewisse Zielgruppen.

Prinzipiell sind verschiedene Signaturarten möglich. Am Prüfzentrum könnte weiterhin auf Papier unterschrieben werden, die manuelle Unterschrift kann in ein eConsent Tool transferiert werden oder Patient und Prüfer unterschreiben handschriftlich auf einem elektronischen Gerät. Wenn Aufklärung und Einwilligung komplett digitalisiert

stattfinden, sind eine digitale Signatur sowie die eindeutige Identifizierung von Zentrum und Patient nötig.

CTR – Clinical Trial Regulation

Der zweite Teil des Vormittags stand unter dem großen Thema Clinical Trial Regulation

CTR Grundzüge

Dr. Dagmar Chase

Frau Dr. Dagmar Chase, Geschäftsführerin von Clinrex Munich und Ehrenmitglied vom BVMA gab eine Einführung und einen aktuellen Überblick über das Thema der zweiten Vortragsreihe, die Clinical Trial Regulation (CTR).

Die EU CTR 536/2014 wird am 31. Januar 2022 in Kraft treten, nachdem am 31. Juli 2021 das EU-Portal und die EU-Datenbank volle Funktionsfähigkeit erreicht und alle Anforderungen erfüllt haben. Es gilt noch eine dreijährige Übergangsfrist (Transition Period) und ab 31. Januar 2025 müssen laufende Studien in die CT Regulation migriert werden. Wenn das Studienende während der Transition Period stattfindet, muss keine Migration erfolgen, die European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials EudraCT bleibt für die Einreichung von Studienergebnissen nicht-migrierter Studien offen. Zur Transition hat die Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) einen Best Practice Leitfaden herausgegeben. Laufende Studien mit unterschiedlichen Protokollversionen, die in verschiedenen Mitgliedsstaaten genehmigt wurden, müssen demnach über substantielle Amendments vereinheitlicht werden.

Frau Chase erklärte danach das zukünftige Genehmigungsverfahren. Nach der Einreichung über das EU-Portal wird der Antrag an die Mitgliedsstaaten weitergeleitet, wovon einer der sogenannte „Reporting Member State“ sein wird. Grundsätzlich soll in einem Part I eine einheitliche Bewertung aller betroffenen Mitgliedsstaaten erfolgen, in Part II erfolgt die lokale Bewertung nationaler Gesichtspunkte.

In Part I (Artikel 6) werden u.a. das Nutzen-Risiko Verhältnis basierend auf dem Studienprotokoll und anderen Dokumenten sowie der Herstellungsprozess, das Labeling und die Vollständigkeit und Angemessenheit der Investigator's Brochure geprüft. In Part II (Artikel 7) werden ethische Belange, wie die Einverständniserklärung, Rekrutierungspläne, Datenschutzregelungen, die Eignung der Zentren u.a. bewertet. Je nach Mitgliedsstaat gibt es allerdings verschiedene Szenarien, wie die nationalen zuständigen Behörden und die Ethikkommissionen (EK) sich die Aufgaben aufteilen. In Deutschland beispielsweise hat die EK auch Aufgaben, die in Part I fallen.

Die EMA hat Trainingsmaterial zur Einführung in die CTIS zur Verfügung gestellt. Ein Webinar dazu ist verfügbar.

Die Einreichung wird von einem sogenannten Reporting Member State (RMS) validiert. Dabei soll Input eines betroffenen Mitgliedstaates berücksichtigt werden. Die

Validierungsphase kann bis zu 10 Tage dauern, wenn alle Unterlagen komplett sind. Wenn die Unterlagen nicht vollständig sind, wird ein Request for Information (RFI, sog. Mängelliste) verschickt und die Timeline um 15 Tage verlängert.

Die Bewertung einer Einreichung kann für Part I und II bis zu 45 Tage dauern, wenn keine weiteren Informationen benötigt werden, zusätzliche 31 Tage, falls Mängel festgestellt werden. Zunächst wird Part I bewertet, vom RMS wird ein Draft Bericht dazu erstellt. Danach erfolgt ein gemeinsamer Review durch alle Mitgliedstaaten, gefolgt von einer abschließenden Bewertung durch den RMS. Falls zusätzliche Informationen vom Sponsor benötigt werden, wird dies durch ein RFI angezeigt. Der Sponsor hat dann 12 Tage Zeit die zusätzlich benötigte Information bereitzustellen, die nochmals gemeinsam von den Mitgliedstaaten in max. 12 Tagen gesichtet wird. Nach einer Konsolidierung durch den RMS wird ein abschließender Bericht zu Part I an den Sponsor und die anderen Mitgliedstaaten übermittelt. Dieser Bericht soll u.a. folgende Schlussfolgerungen enthalten: die Durchführung der Studie ist zulässig, die Durchführung ist unter bestimmten Bedingungen zulässig, die Durchführung der Studie ist nicht zulässig.

Part II wird von jedem Mitgliedstaat bewertet und ein Bericht erstellt. Falls keine zusätzlichen Informationen benötigt werden, wird ein abschließender Part II Bericht an den Sponsor gesandt. Falls noch Informationen nötig sind, wird, wie für Part I, ein RFI gemeldet und der Sponsor hat wieder 12 Tage Zeit die Informationen zu vervollständigen.

In Deutschland ist die Bundesoberbehörde für die Genehmigung zuständig. Für einzelne Mitgliedstaaten gibt es eine Option, aus der Genehmigung auszusteigen (Opt Out). Folgende Gründe dafür wurden genannt: ein Studienteilnehmer bekäme in der klinischen Prüfung eine Behandlung, die der gängigen Praxis in diesem Mitgliedstaat unterlegen wäre, es käme zu einer Verletzung von nationalem Recht, es gibt Bedenken was Patientensicherheit sowie Verlässlichkeit und Belastbarkeit der Daten anbelangt.

Frau Dr. Chase nannte noch einige Punkte, die bei Einreichungen zu beachten sind, z.B., dass alle Timelines in Kalendertagen angegeben werden, dass Part I und Part II innerhalb von 2 Jahren eingereicht werden müssen, dass die Ermächtigung zur Studiendurchführung nach 2 Jahren ausläuft, wenn die Studie nicht begonnen hat, und dass die Berichterstattung von „Serious Breaches“ erhalten bleibt.

Am Ende ihres Vortrags ging Frau Dr. Chase noch auf die „Transparency Rules“, Milestones für die Veröffentlichung bei verschiedenen Studienkategorien und Details zu veröffentlichten Punkten ein.

CTR – 4. AMG Änderungsgesetz

PD Dr. Thomas Sudhop

Der nächste Referent war den meisten Symposiumsteilnehmern bereits durch seine Vorträge in den vergangenen Jahren bekannt. PD Dr. Thomas Sudhop, Direktor der Division Informationstechnik und Klinische Prüfung beim BfArM, gab einen Überblick über die Clinical Trial Regulation und die damit verbundenen Anpassungen im 4. AMG-Änderungsgesetz.

Dr. Sudhop leitete mit gewohnter Souveränität durch die Thematik seines Vortrags. Zu Beginn ging er noch einmal auf die Übergangsregelung ein, die bereits von Dr. Chase vorgestellt wurde.

Gründe für die nationalen Anpassungen sind, dass die CTR an verschiedenen Stellen Öffnungsklauseln enthält oder das Verfahren nicht abschließend regelt. Beispielsweise wenn es um die Einbeziehung nicht-einwilligungsfähiger Erwachsener, das Verfahren zur Einbeziehung von Ethikkommissionen o.ä. geht. Da die GCP-V auf einer alten Richtlinie basiert, wird sie am 27. Januar 2022 außer Kraft gesetzt.

Nationale regulatorische Anpassungen werden also im 4. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften geregelt. Ein zweizeitiges Inkrafttreten wurde durchgeführt, einmal bis zum 24. Dezember 2016 und dann bis zum 27. Januar 2022.

Artikel 4 der CTR besagt, dass die Überprüfung einer Studie durch eine Ethik-Kommission gemäß dem Recht des Mitgliedstaates erforderlich ist. Dies kann Aspekte aus Part I und Part II enthalten (wie bereits im Vortrag von Frau Dr. Chase erwähnt). Dr. Sudhop ging näher darauf ein, auf welche Abschnitte des AMG sich das Verfahren bei den Ethikkommissionen bezieht. Nach den aktuell bereits gültigen §§ 41a, b und c werden ab 27. Januar 2022 die §§ 40, 40a, b, c, d, 41 und 42 Abs. 5 anwendbar.

Weitere Anpassungen aufgrund der CTR sind in anderen Paragrafen nötig gewesen. Insbesondere die Definition zentraler Begriffe bei klinischen Prüfungen (z.B. klinische Prüfung – nicht-interventionelle Studie, Sponsor, Prüfer, Unbedenklichkeitsprüfung /-studie, EU-Portal) werden in § 4 abgehandelt.

§ 10a AMG betrifft die Kennzeichnung von Prüf- und Hilfspräparaten für klinische Prüfungen beim Menschen. Ebenso wurden die §§ 12 und 13 angepasst (Packungsbeilage, Herstellungserlaubnis).

Im § 40 AMG, welcher das Verfahren zur Genehmigung einer klinischen Prüfung regelt, haben sich ebenfalls diverse Inhalte geändert, z.B. Beginn einer klinischen Prüfung, Sprache, Validierung und Bewertung, Gebühren betreffend.

Der § 40b AMG wurde neugefasst und betrifft besondere Voraussetzungen für die klinische Prüfung (z.B. Informed Consent, die Aufklärung, Einverständnis bei Minderjährigen, nicht-einwilligungsfähige Personen, klinische Prüfung in Notfällen, Datenverarbeitung, Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde [BOB]).

Die Neufassung von § 40c AMG betrifft die Hinzufügung eines Mitgliedstaats bei Änderungen sowie bei Bewertungsverfahren.

Die Neufassung von § 40d AMG betrifft die besonderen Pflichten des Prüfers, des Sponsors und der zuständigen BOB.

In § 41 AMG wird auf die Stellungnahme der Ethikkommission eingegangen (eindeutiges Votum, Sachverständige und Gutachten, Datenaustausch personenbezogener Daten, Berücksichtigung der Stellungnahme der BOB).

In § 42 AMG werden Korrekturmaßnahmen geregelt (Grundsätze, Rücknahme einer Genehmigung, Widerruf einer Genehmigung, Änderungsbefugnis für BOB, Beteiligung der EK bei Entscheidungen, Fortführungsverbot, Unterbrechung einer klinischen Prüfung, aufschiebende Wirkung). In § 42a AMG wird nun auch der Datenschutz adressiert. § 42b AMG zur Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Prüfungen wurde geändert, der alte Absatz 2 fällt weg. § 42c AMG betrifft Inspektionen.

Am Ende seines Vortrags ging Herr Dr. Sudhop noch auf registrierte Ethik-Kommissionen ein. Derzeit sind 36 Ethik-Kommissionen beim BfArM registriert (letzte

Änderung 22. Oktober 2019). Diese sind in einem Geschäftsverteilungsplan verzeichnet, der die Kapazitäten der einzelnen Kommissionen berücksichtigt und auch auf den Internetseiten des BfArM abrufbar ist.

CTR – Umsetzung im Clinical Trial Information System (CTIS) aus Nutzersicht

Dr. Rüdiger Pankow

Der letzte Redner des Vormittagsprogramms war Dr. Rüdiger Pankow, Fachexperte für EU Clinical Trials bei Parexel. Seinen Vortrag über die Umsetzung der CTR im CTIS aus Nutzersicht hatte Dr. Pankow in die Bereiche Transparenz, Quelldatenbank, Geschäftsaufgaben und die Rolle der Nutzer aufgeteilt.

Nach Art 81(4) der CTR ist die EU-Datenbank öffentlich zugänglich, allerdings mit festgelegten Ausnahmen, wie z.B. den Schutz persönlicher Daten, Schutz vertraulicher geschäftlicher Informationen, Schutz vertraulicher Kommunikation zwischen Mitgliedstaaten und um eine wirksame Überwachung der Studiendurchführung durch Mitgliedstaaten zu sichern. Transparenz ist im CTIS über die Registrierung von Nutzern, Organisationen und Produkten/Substanzen geregelt. Die Informationen werden anhand definierter Offenlegungsregelungen publiziert, wobei es bestimmte Ausnahmen gibt (z.B. für finanzielle Vereinbarungen, RFI Antworten). Bei einem Antrag ist immer nur eine Version gültig. Ein Aufschub der Veröffentlichung kann vom Sponsor verlangt werden (z.B. aufgrund vertraulicher geschäftlicher Informationen). Dafür gibt es verschiedene Optionen. Eine Verschiebung des Zeitpunkts der Veröffentlichung von Dokumenten/Daten kann nur mit dem anfänglichen Antrag erfolgen. Verschiebungen haben Auswirkungen auf Dokumente wie die Investigator's Brochure (IB) und das Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) Safety & Efficacy. Wichtig ist, dass ein Aufschub studienspezifisch ist, während diese Dokumente für verschiedene Studien verwendet werden.

Das CTIS leitet bestimmte Informationen aus Quelldatenbanken ab. Für Organisationen wie Sponsoren, rechtliche Vertreter oder Zentren ist ein Eintrag im „Organization Management System (OMS)“ nötig. Für Test IMP, Comparator, Placebo und Hilfsprodukte wiederum ist ein Eintrag im Extended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary nötig.

Laut Artikel 13 sind erneute Einreichungen bei allen betroffenen Mitgliedstaaten möglich, sie müssen aber als Neuantrag gestellt werden. Dies wäre der Fall, wenn die ursprüngliche Einreichung in allen Mitgliedstaaten zurückgezogen oder abgelaufen ist oder die klinische Prüfung nicht in allen Mitgliedstaaten zugelassen wurde. Vom System wird dann auch eine neue EU CT Nummer generiert. Zusätzliche Anträge bei Mitgliedstaaten sind nach Artikel 14 möglich.

Grundlegende Änderungen (Substantial Modifications, SM) können auch über eine bestimmte Funktion eingegeben werden (z.B., wenn Änderungen Auswirkungen auf die Sicherheit von Studienteilnehmern haben, neue Zentren dazukommen oder ein Wechsel des Principle Investigator erfolgt). Hier wird die Änderung nur bei einer sog. Mutterstudie (Mother Trial) durchgeführt, ist aber nach Autorisierung auch für

Tochterstudien (Daughter Trials) gültig. Es gibt noch die Möglichkeit einer multi-trial SM. Hier wird eine einzige SM beantragt, aber auf andere Studien übertragen. Änderungen, die nicht substanziell sind, aber Auswirkungen auf die Überwachung der Studie durch einen Mitgliedstaat haben sind Non-Substantial Modifications (NSM). Herr Dr. Pankow informierte abschließend noch zu Antragsdossiers. Der neue Antrag ist immer ein „Schnappschuss“ der Basisinformation zum jeweiligen Zeitpunkt. Sponsoren sollten es vermeiden, neue Anträge zu Dossiers zu stellen, die gerade bewertet werden. Ebenso sollten neue SM oder NSM vermieden werden, während ein Antrag bei einem neuen Mitgliedstaat bewertet wird. Die Nutzerrolle wurde noch kurz angeschnitten. Wichtig ist, dass es für Nutzer des CTIS eine bestimmte Hierarchie gibt, die dort festgelegt wird und mit dem Hauptsponsor assoziiert ist.

Mit diesem Vortrag war die Vormittagssession beendet und für alle Anwesenden Zeit, sich bei einem Mittagessen auszutauschen.

Corona/COVID-19 – Impfen und Behandeln

Nach der Mittagspause fanden sich alle Teilnehmer schließlich zum zweiten Teil des Symposiums ein. Die drei Vorträge der ersten Nachmittagssitzung befassten sich mit neuen Erkenntnissen rund um die Corona Impfstoff- und Therapieentwicklung.

Impfstoffentwicklung aus dem Blickwinkel des PEI

Dr. Ralf Wagner

Herr Dr. Ralf Wagner ist Leiter des Fachgebiets für Virusimpfstoffe am Paul-Ehrlich Institut (PEI). In seinem Vortrag berichtete Herr Dr. Wagner ausführlich über die Herausforderungen der Impfstoffentwicklung bereits vor Corona und den Beitrag, den das PEI zur schnellen Zulassung der Impfstoffe geleistet hat.

Bereits vor der COVID-19-Pandemie gab es zahlreiche Herausforderungen bei der Entwicklung neuer Impfstoffe z.B. gegen MERS-CoV, Lassa, Nipah und weitere Viren, welche zur Gruppe der „priority diseases“ für die Impfstoffentwicklung gemäß Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) zählen. Zu den Schwierigkeiten gehören v.a. die Berücksichtigung verschiedener Altersgruppen, sozio-ökologischer Aspekte und medizinischer Vorbedingungen.

Und dann kam SARS-CoV-2. Für eine „Rückkehr zur Normalität“ brauchte es qualitativ hochwertige (Herstellung, Testung, Stabilität), sichere (präklinische Charakterisierung) und wirksame (klinisch erprobte) Impfstoffe, welche schnell in großen Mengen zur Verfügung stehen konnten. Hier stellte sich jedoch die Frage, wie das möglich sein soll, wenn man die durchschnittliche Entwicklungsdauer von 8-18 Jahren bis zur Zulassung eines Impfstoffes bedenkt. An dieser Stelle hat das PEI intensiv mit

internationalen Behörden, wie der EMA, zusammengearbeitet, um eine regulatorisch-wissenschaftliche Begleitung während der gesamten SARS-CoV2 Impfstoffentwicklung zu ermöglichen und so pragmatische Lösungsansätze und Optionen aufzuzeigen, welche den Weg zur Zulassung zeitlich und inhaltlich optimierten. Zu beachten ist, dass es dabei keine wesentlichen Erleichterungen oder Schmälerungen bei den regulatorischen Anforderungen gab, sondern nur die Bearbeitungszeiten des regulatorischen Verfahrens drastisch beschleunigt und flexibler („Rolling Review“) gestaltet wurden.

Wichtig für eine schnelle Verfügbarkeit der neuen Impfstoffe war darüber hinaus die Marktzulassung mit Auflagen (Conditional Marketing Authorisation), welche, wie Dr. Wagner betonte, keine Zulassung zweiter Klasse darstellt. Auch bei dieser Art der Marktzulassung ist ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis absolut erforderlich. Bestimmte Daten sind jedoch erst nach der Zulassung verfügbar und strikte Auflagen stellen sicher, dass diese fristgerecht nachgereicht werden. In Verbindung mit dem Rolling-Review und den sehr eng gesetzten Bewertungsfristen ergibt dies einen enormen Zeitgewinn, welcher uns zum jetzigen Zeitpunkt in Deutschland bereits vier zugelassene Impfstoffe beschert hat.

Die Anforderungen für Entwicklung und Zulassung eines Impfstoffs beginnen dabei bereits bei der Auswahl des geeigneten Impf-Antigens. Nahezu alle in der Entwicklung befindlichen Impfstoffkonzepte basieren auf der Verwendung des S-Proteins oder Teilen davon (bewährtes Konzept: das virale Oberflächenprotein) als Impfantigen. Dies ist eine grundlegende Weichenstellung bei der Entwicklung eines Impfstoffs und setzt eine umfassende wissenschaftliche Charakterisierung der Virusproteine und deren Funktion voraus. Auch beim Impfstoffdesign gibt es mannigfaltige Möglichkeiten (inaktiviertes Ganzvirus, ausgewähltes Virusprotein mit Adjuvantien, lebend-attenuierte Viren, Plattform-Technologien wie Vektor- und mRNA-Impfstoffe), welche von zentraler Bedeutung hinsichtlich des bereits zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Vorwissens, der geplanten Indikation, sowie des Herstellungsprozesses sind. Insbesondere für eine zeitnahe Produktion in großen Mengen ist es von enormem Vorteil, wenn auf bereits vorhandene/zugelassene Herstellungsstätten, Zulieferer und Vertragslabore zurückgegriffen werden kann.

Auch bei der präklinischen Testung der Impfstoffe konnte eine Beschleunigung erzielt werden, indem auf unterstützende Ergebnisse von Plattform-Technologien mit ähnlichen Impfstoffen zurückgegriffen wurde. Zur Kompensation des nicht „vollständigen“ präklinischen Datenpakets fand bei den Phase I/IIa Studien ein angepasstes Studiendesign Anwendung, welches zunächst die Impfung einzelner, junger, gesunder Erwachsener mit intensiver Sicherheitsüberwachung vorsieht („staggered approach“), bevor die Rekrutierung der „at risk population“ startet. Im Rahmen der klinischen Evaluation der neuen Impfstoffe wurde die Wirksamkeit anhand ausgewählter Erkrankungs-Schutzparameter an bis zu 30.000 Teilnehmern der COVID-19 Phase III Studien ermittelt. Darüber hinaus wurden auch bereits bekannte Sicherheitssignale von anderen Impfstoffen berücksichtigt, sowie die Langzeitbeobachtung/-nachverfolgung der Studienteilnehmer und die Spontanerfassung von Pharmakovigilanzdaten während der Impfkampagne angestrebt.

Bei all diesen Schritten unterstützte das PEI die Impfstoffhersteller durchgehend mittels wissenschaftlich-fundierter Beratung, was evidenz-basierte regulatorische

Entscheidungen beschleunigte. Die nächsten Herausforderungen, wie die Indikationserweiterungen, die Vervollständigung des Nebenwirkungsprofils und die Anpassung an die neuen Virusvarianten stehen bereits an.

Impfstoffentwicklung in der Pandemie

Dr. Ulrike Jäggle

Frau Dr. Ulrike Jäggle ist Executive Director Regulatory Affairs bei Curevac und beschrieb in ihrem Vortrag den Zulassungsprozess des Curevac Impfstoffs CVnCoV als Leitfaden für andere Impfstoffentwickler und ihre Erfahrungen aus dem Rolling-Review Verfahren mit der EMA.

In der Phase III Zulassungsstudie zeigte CVnCoV überraschend nur eine Effektivität von 48% gegen COVID-19 jedwedem Schweregrades, was deutlich hinter den Erwartungen und der Effektivität der anderen mRNA-Impfstoffe zurückliegt. Daraufhin wurde der Impfstoff im Oktober 2021 vom bereits seit Februar 2021 laufenden Rolling-Review Zulassungsverfahren zurückgezogen. Curevac konzentriert sich nun in Zusammenarbeit mit der Firma GSK auf die Entwicklung der zweiten Generation ihrer mRNA-Impfstoffe (u.a. CV2CoV).

Impfstoffhersteller sollten laut Dr. Jäggle auf jeden Fall das aufgrund der COVID-19-Pandemie adaptierte regulatorische Verfahren bei der EMA berücksichtigen. Dieses umfasst sowohl umfangreiche Leitfäden wie auch die EMA pandemic Task Force (COVID-ETF), welche regulatorische Prozesse rasch koordiniert, und eine allgemeine E-Mailadresse mit der ganz zu Beginn des Zulassungsverfahrens bereits erste Schritte abgestimmt werden können. Die EMA bietet darüber hinaus eine schnelle und kostenfreie wissenschaftliche Beratung ohne Einreichungsfrist. Auch die Prüfung des pädiatrischen Entwicklungsplanes (PIP) findet ohne Einreichungsfrist und deutlich beschleunigt statt.

Der Rolling-Review, welcher stark zur Beschleunigung des Zulassungsverfahrens beiträgt, kann nach Zustimmung der COVID-ETF noch während der Impfstoffentwicklung beginnen. Hier wird sich mit der EMA auf Inhalt und Zeitplan für die Übermittlung sogenannter „Datenpakete“ (i.d.R. 4 Stück) geeinigt. Bei diesem Verfahren bleibt der Datenstandard erhalten, allerdings wird der Prozess der Übergabe an die EMA individuell angepasst. Dies ermöglicht einen dedizierten Zeitplan für die Prüfung jedes einzelnen Datenpakets (LoQ, Interim Assessment Report) und die flexible Kommunikation sowie Anpassung von Fristen. Des Weiteren erlaubt die EMA (vorübergehend) eine gewisse Flexibilität bei der Kennzeichnung der COVID-19 Impfstoffe (z.B. können Übersetzungen in die Landessprache per QR Code geliefert werden).

Auch Prozesse nach der Zulassung wurden für COVID-19 Impfstoffe von der EMA angepasst. Zusätzlich zur normalen Pharmakovigilanz gemäß Leitfaden für neue Impfstoffe gibt es zusätzliche COVID-19 spezifische Regularien unter anderem bezüglich RMP. Zudem wird auf erhöhte Transparenz gesetzt, indem die EMA regelmäßige Pressekonferenzen gibt und monatliche Updates zur Sicherheit der COVID-19 Impfstoffe veröffentlicht.

Für die anstehenden Anpassungen der Impfstoffe an neue Virusvarianten hat die EMA vorausschauend ebenfalls bereits einen Leitfaden (EMA/175959/2021) veröffentlicht, welcher die Anpassung bereits zugelassener COVID-19 Impfstoffe zum besseren Schutz vor neuen Variantenstämmen als Typ 2 Änderung der Marktzulassung definiert, da die technologische Plattform nahezu gleichbleibt. Des Weiteren gibt die EMA Vorschläge zur Benennung, um die Identifizierung und Nachverfolgbarkeit der angepassten Impfstoffe zu vereinfachen.

Frau Dr. Jäggle zog zum Ende ihres Vortrags die Schlussfolgerung, dass die neuen Prozesse durchaus Zeit sparen können, aber für beide Seiten, Impfstoffentwickler und Behörden, sehr ressourcenintensiv sind, da oft noch offene Fragen zum vorhergehenden Datenpaket bearbeitet werden müssen, während das nächste bereits erstellt wird. Die Erweiterung des Angebots der EMA und der nationalen Behörden rund um Kommunikation und Beratung wurde von Frau Jäggle als sehr hilfreich wahrgenommen. Die Anwendbarkeit der neuen COVID-19 spezifischen Herangehensweisen sollte daher nach Meinung von Frau Jäggle auch für die Standardprozesse bei der Zulassung anderer neuer Behandlungsmöglichkeiten, welche sich noch in der Entwicklung befinden, überprüft werden.

Therapieentwicklung gegen COVID-19

Dr. Björn Capsius

Herr Dr. Björn Capsius ist Director Clinical Development bei der Formycon AG und gewährte den Symposiumsteilnehmern einen interessanten Einblick in die Entwicklung antiviraler Wirkstoffe zur Therapie von COVID-19.

Die Formycon AG ist ein führender Entwickler für Biopharmazeutika/Biosimilars mit ca. 170 Mitarbeitern. Derzeit befinden sich zwei Produkte in Phase III Studien und ein Produkt im EU/USA Zulassungsverfahren. Der Fokus der Formycon AG liegt insbesondere auf Therapien in der Ophthalmologie und Immunologie sowie weiteren chronischen Erkrankungen. Das Tätigkeitsspektrum reicht von der technisch-pharmazeutischen Entwicklung über klinische Studien bis hin zur Arzneimittelzulassung in regulierten Märkten. Basierend auf Formycons klinisch validierter Erfahrung mit Antikörpern und Antikörper-Fusionsproteinen wurde bereits im März 2020, kurz nach dem Ausbruch der COVID-19-Pandemie in Europa, die Entwicklung eines ACE2-Antikörper-Fusionsproteins (FYB207) in Zusammenarbeit mit der TU München als Therapieoption zur Behandlung von COVID-19 gestartet.

Laut Dr. Capsius stellt die Verfügbarkeit hoch wirksamer Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 einen großen Fortschritt in der Bewältigung der Coronavirus-Pandemie dar. Aufgrund von Faktoren wie der Impflücke, dem nachlassenden Impfschutz über die Zeit, dem Auftreten von Durchbruchinfektionen und Virusmutationen, besteht jedoch weiterhin hoher Handlungsbedarf bei der Entwicklung von antiviralen Medikamenten gegen SARS-CoV-2. Zu den potenziell gegen COVID-19 einsetzbaren Medikamenten gehören dabei vor allem folgende Gruppen: Antivirale Medikamente, Herz-Kreislaufmedikamente, Immunmodulatoren, Medikamente für die Lungenfunktion sowie Medikamente gegen LONG COVID.

Antivirale Wirkstoffkandidaten können an unterschiedlichen Stellen des Infektionsprozesses eingreifen (u.a. Antikörper, RNA-Polymerase-Inhibitoren oder Protease-Inhibitoren). Bei FYB207 handelt es sich um einen sogenannten „Entry-Inhibitor“, welcher durch die Bindung an die gesamte rezeptorbindende Domäne des SARS-CoV2 Spike-Proteins den Eintritt des Virus in die Zelle verhindert. Der Nachteil des verminderten Schutzes gegen besorgniserregende SARS-CoV2 Varianten der teilweise bereits in Anwendung befindlichen monoklonalen Antikörper bzw. Antikörpercocktails hat sich bereits im Lauf des Jahres mehrfach gezeigt. Im Gegensatz dazu kann FYB207 potenziell gegen alle Coronaviren eingesetzt werden, welche ACE2 als Eintrittspforte benutzen. FYB207 bietet nicht nur einen sehr breiten Mutationsschutz, sondern hat durch die Erhaltung der ACE2 Enzymaktivität auch eine mögliche Organschutzfunktion. Darüber hinaus ermöglichen die Moleküleigenschaften einen Transport durch die Epithelzellen der Atemwege und rufen keine weiteren entzündungsverstärkenden Reaktionen hervor. Mögliche Indikationen sind daher hospitalisierte COVID-19 Patienten (für die es bisher keine ausreichend wirksamen Medikamente gibt), neu infizierte COVID-19 Patienten, wie auch die präventive Verabreichung z.B. in Pflegeeinrichtungen.

In präklinischen Untersuchungen hat FYB207 bereits seine Wirksamkeit gegen alle bislang bekannten besorgniserregenden SARS-CoV2 Varianten gezeigt. Die Effizienz der Neutralisierung erwies sich bei den Virusvarianten sogar als besser im Vergleich zum ursprünglichen Stamm, da die Varianten durch Mutationen im Spike-Protein noch stärker an ACE2 binden. Die klinische Entwicklung von FYB207 startet voraussichtlich im ersten Halbjahr 2022.

„Was sonst noch wichtig ist“

Der zweite Teil der Nachmittagssitzung bestand aus einem bunten Potpourri verschiedenster, relevanter Themengebiete rund um Datenschutz, MDR/MPDG sowie anwendungsbegleitender Datenerhebungen.

Best Practice zu Datenschutz in der klinischen Forschung

Dr. Barbara Tomasi

Frau Dr. Barbara Tomasi, Data Protection Manager und Datenschutzbeauftragte bei MyData-TRUST, bestritt den nächsten Vortrag rund um die Auswirkungen der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) auf die klinische Forschung.

Dr. Tomasis Ziel bei diesem Vortrag war es insbesondere allen Teilnehmern das Thema Datenschutz näher zu bringen und es weniger komplex und abschreckend wirken zu lassen. Die DSGVO gilt mittlerweile seit 3 Jahren und steckt damit eigentlich immer noch in den Kinderschuhen. In den Anwendungsbereich der DSGVO fallen alle Unternehmen, welche personenbezogene Daten verarbeiten, um Waren oder Dienstleistungen an EU-Bürger anzubieten oder deren Verhalten zu beobachten, unabhängig von ihrem Standort (Art. 3 DSGVO). Damit hat die DSGVO auch Auswirkungen auf Sponsoren, die nicht in der EU lokalisiert sind. Um gemäß Art. 83

der DSGVO die Verhängung der Geldbußen wirksam, verhältnismäßig und abschreckend zu gestalten, werden derzeit Geldbußen von bis zu 20 Millionen Euro verhängt.

Personenbezogene Daten sind Daten, anhand derer eine lebende Person direkt oder indirekt identifiziert werden kann, mit allen Mitteln, die mit vernünftiger Wahrscheinlichkeit verwendet werden können (u.a. Name, Adresse, Gesundheitsdaten, kulturelles Profil). Im Fall der klinischen Forschung fallen direkt identifizierbare Daten am Zentrum sowie auch (doppelt) pseudonymisierte Daten in der klinischen Datenbank unter die Bestimmungen der DSGVO. Lediglich voll anonymisierte Daten, wie sie z.B. in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden, laufen außerhalb der DSGVO. Die klinische Forschung ist aus Sicht der DSGVO eine Beobachtung und Auswertung des Gesundheitszustandes und entspricht damit der Beobachtung eines Verhaltens unter Verwendung pseudonymisierter personenbezogener Gesundheitsdaten.

Gemäß der DSGVO gibt es dabei verschiedene Akteure. Zum einen die verantwortliche Stelle (Sponsor), welche die volle Verantwortung trägt, und zum anderen den Datenverarbeiter (z.B. CRO), welcher seinen Verpflichtungen aus Art. 28 DSGVO nachkommen muss. Dafür muss zwischen der verantwortlichen Stelle und dem Datenverarbeiter ein entsprechender Vertrag geschlossen werden. Zudem gibt es die Möglichkeit der gemeinsam Verantwortlichen z.B. bei Sponsor und Prüfarzt. Die Rolle der Studienzentren (Verantwortliche Stelle vs. Datenverarbeiter) kann dabei je nach Land unterschiedlich sein. In Deutschland wird i.d.R. von einer gemeinsamen Verantwortung ausgegangen. Auch die rechtliche Grundlage für die Datenverarbeitung (Berechtigtes Interesse Art. 6.1.f vs. Einverständnis Art 6.1.a) wird innerhalb Europas unterschiedlich gehandhabt.

In jedem Fall fordert die DSGVO von der klinischen Forschung eine Datenschutzfolgeabschätzung, welche Daten-Minimierung, Speicherung/ Löschung, IT-Sicherheit sowie Datentransfer aus der EU umfasst. Beim Datentransfer in Drittstaaten muss dabei unterschieden werden, ob ein Angemessenheitsbeschluss der EU-Kommission (Art. 45) vorliegt, oder ob andere geeignete Garantien (Art. 46) Anwendung finden. Ist dies nicht der Fall, kann der Datentransfer nur als Ausnahme für bestimmte Fälle (Art. 49) stattfinden. Hierunter zählt auch eine entsprechende Einverständniserklärung der betroffenen Person. Frau Dr. Tomasi warnte jedoch davor, diese Ausnahme als standardmäßigen Grund für den Datentransfer zu verwenden, da dies von den Aufsichtsbehörden so nicht vorgesehen ist.

Zur Sicherstellung der Einhaltung der DSGVO können Datenschutzbehörden allgemeine Audits z.B. mit Fokussierung auf Gesundheitsdaten durchführen, oder auch spezifische Audits aufgrund von Datenpannen oder Beschwerden Betroffener.

Erste Erfahrungen und offene Punkte mit MDR/MPDG

Dr. Klaus Schichl

Dr. Klaus Schichl, Director Clinical Affairs CRM/EP bei BIOTRONIK, schilderte die aktuelle Situation gemäß seinen Erfahrungen rund um die Zulassung von und Studien

mit Medizinprodukten nach Einführung der Medical Device Regulation (MDR)/ des Medizinprodukte-Durchführungsgesetz (MPDG).

Der gesetzliche/normative Rahmen zum Stand Juni 2020 bestand neben dem Medical Devices Directive/Active Implantable Medical Devices Directive (MDD/AIMDD) aus der International Organisation for Standardisation (ISO) 14155:2011, den Medical Device Vigilance (MEDDEV) Leitlinien sowie nationalen Gesetzen und Verordnungen. Mit dem Geltungsbeginn der MDR und des Inkrafttretens des MPDG im Mai 2021 gab es nicht nur weitreichende Überschneidungen mit der neuen ISO14155:2020, sondern auch viele zusätzlich zu beachtende Vorschriften, wie die delegierte Rechtsakte, die Durchführungsakte, die Medical Device Coordination Group (MDCG)-Leitlinien, nationale Verordnungen sowie Spezifikationen. Auf Seiten der Europäischen Kommission traten zudem Probleme auf, wie gravierende Verzögerungen beim Datenbanksystem (Eudamed) und teilweise noch fehlende Durchführungsrechtsakte/MDCG Leitlinien, deren Verbindlichkeit ebenfalls noch nicht abschließend geklärt werden konnte. Auf Seiten vieler Mitgliedsstaaten gab es ebenfalls Probleme wie unfertige nationale Gesetze und Verordnungen und unterschiedliche Auslegungen/fehlende Einigung bei wichtigen Passagen des MDR Textes. Auch was die Vorgaben für eine Antragstellung bzw. eine Anzeige insbesondere bei sogenannten sonstigen klinischen Prüfungen angeht, gibt es unterschiedliche Auslegungen innerhalb der EU.

Eine genaue Definition, was bei einer klinischen Prüfung mit einem Medizinprodukt als zusätzliche invasive oder belastende Untersuchung gilt, fehlt derzeit ebenso noch. Gemäß „Questions & Answers regarding clinical investigations“ (MDCG 2021-6) gilt jedes zusätzliche Verfahren als belastend oder invasiv, welches Schmerzen, Beschwerden, Angst, potenzielle Risiken oder Komplikationen/Nebenwirkungen, Störungen des Lebens und persönlicher Aktivitäten oder anderweitig unangenehme Erfahrungen verursachen kann. Wichtig ist, dass diese meist aus der Perspektive der Person bestimmt wird, die diese Belastung zu tragen hat. Es wird darüber hinaus davon ausgegangen, dass sich das Verständnis dessen, was als invasiv oder belastend angesehen wird, im Laufe der Zeit entwickelt. Diese sehr allgemeinen Feststellungen stellen Medizinproduktehersteller vor eine große Herausforderung bei der korrekten Beurteilung und Einordnung ihrer klinischen Prüfungen, insbesondere da sie laut oben erwähntem Dokument die Verantwortung für die Auswahl des richtigen Zulassungswegs haben. Hier rät Dr. Schichl auf jeden Fall die entsprechenden Empfehlungen des Arbeitskreises der Medizinischen Ethik-Kommissionen zu berücksichtigen.

Auch die Versicherungspflicht wurde in §26 des MPDG neu geregelt. Demnach muss für jede klinische Prüfung oder sonstige klinische Prüfung eine Versicherung abgeschlossen werden, welche für Schäden haftet, sollte ein Mensch getötet oder der Körper oder die Gesundheit eines Menschen verletzt werden. Die abzuschließende Versicherung muss dabei in jedem Fall mindestens 500.000 Euro zur Verfügung stellen. Post-Market Clinical Follow-up (PMCF) Studien oder sonstige klinische Prüfungen mit zugelassenen Produkten innerhalb der Zweckbestimmung und ohne zusätzliche invasive/belastende Untersuchungen sind nicht genehmigungs-/anzeigepflichtig und bezüglich der Ethikkommission kommt nur das Berufsrecht zum Tragen. Es ist allerdings strittig, ob auch für solche PMCF Studien eine Versicherungspflicht besteht. Da es hier laut Bundesministerium für Gesundheit (BMG)

Interpretationsspielraum gibt, verlangen einige Ethikkommissionen prophylaktisch schon jetzt einen Versicherungsnachweis. Eine endgültige Klärung seitens des BMG steht hier noch aus.

Laut §20 des MPG darf eine klinische Prüfung eines Medizinprodukts in Deutschland erst begonnen werden, wenn ein Sponsor (oder Vertreter) vorhanden ist, der einen Sitz in einem Mitgliedsstaat der EU oder einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum hat. Ein Vertreter ist für die Einhaltung der dem Sponsor aus der MDR erwachsenden Verpflichtungen verantwortlich. Allerdings sind diese Verpflichtungen laut Dr. Schichl bisher nicht wirklich definiert und sollten daher noch auf EU-Ebene diskutiert werden.

Auch die Bestimmungen bezüglich der Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse/ Produktmängel wurden in Art. 2 des MDR neu geregelt. Hier wurde bei der Begriffsbestimmung „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ die mögliche Folge einer chronischen Erkrankung ergänzt. Bei bereits laufenden klinischen Prüfungen mussten die Meldungen bereits ab Mai 2021 gemäß der neuen Verordnung erfolgen. Dies machte eine Änderungsanzeige bei den Behörden erforderlich.

Klinische Studien nach der Zulassung auf Anordnung der EMA oder des G-BA

Prof. Burkhard Sträter

Prof. Burkhard Sträter ist Rechtsanwalt und vertritt mit seiner Anwaltskanzlei vor allem Hersteller und Vertreiber von Arzneimitteln und Medizinprodukten sowie Ärzte und Apotheker unter anderem bei Themen wie Produktentwicklung, Klinische Prüfung, Zulassungs- und Zertifizierungssystem in der EU.

Die Anordnung von Auflagen in der Zulassung zur Durchführung weiterer Studien nach der Zulassung kann gemäß AMG [z.B. Post-Authorization Safety Study (PASS), Drug Utilization Study (DUS)] auf nationaler Ebene erfolgen oder via „Conditional Marketing Authorisation“ auch über ein zentrales Verfahren bei der EMA. Bei einer bedingten Marktzulassung sind die Unterlagen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit noch nicht vollständig. Es wird jedoch ein großer Nutzen erwartet, weshalb Patienten nicht länger auf die Behandlung warten sollten (z.B. schwere Erkrankungen oder Pandemien). Die Auflagen der bedingten Marktzulassung gewährleisten die Nachreichung und Vervollständigung der Informationen durch die Durchführung weiterer klinischer Prüfungen. Davon zu unterscheiden ist die „Marketing Authorisation under exceptional circumstances“, bei welcher die Bewertung auf Extrapolation beruht, da es nicht möglich ist ein komplettes Dossier zu erstellen (z.B. sehr seltene Erkrankungen). Hier werden keine weiteren klinischen Prüfungen aber ggf. Register nach der Zulassung gefordert. Eine bedingte Marktzulassung ist immer nur ein Jahr gültig, kann aber durch einen entsprechenden Antrag verlängert werden und bleibt bis zur Entscheidung über die Verlängerung verkehrsfähig. Eine bedingte Marktzulassung kann nach Vorlage aller Unterlagen in eine normale Marktzulassung umgewandelt werden. Trotz der Anordnung durch die Zulassungsbehörden erfordert eine klinische Prüfung immer auch die Genehmigung der Bundesoberbehörde und der Ethikkommissionen. Hier stellt sich die Frage, was gilt, wenn Auflagen nicht erfüllt werden, weil eine klinische Prüfung nicht genehmigt wird?

Neu ist im Bereich von klinischen Prüfungen nach der Zulassung die Durchführung von anwendungsbegleitenden Datenerhebungen auf Anordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach dem 5. Sozialgesetzbuch (SGB V). Anwendungsbegleitende Datenerhebungen können nach Art. 35a SGB V für bestimmte Arzneimittel (Orphans, bedingte Zulassung, Zulassung unter besonderen Umständen) angeordnet werden, wobei die Verordnungsbefugnis des Arztes bzw. die Abrechnung über die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) von der Teilnahme abhängt. Somit soll eine 100% Dokumentation erreicht werden. Der Hersteller soll den Mehraufwand teilnehmender Ärzte jedoch angemessen vergüten. Der G-BA bestimmt zudem Art, Dauer, Umfang und Auswertung der geforderten Datenerhebung. Gemäß BMG handelt es sich bei anwendungsbegleitenden Datenerhebungen nicht automatisch um klinische Prüfungen gemäß AMG, da keine Intervention vorliegt. Die Durchführung soll in Abstimmung mit dem BfArM/PEI erfolgen. Der Patient kann seine Teilnahme an der anwendungsbegleitenden Datenerhebung verweigern und dennoch behandelt werden. Konsequenzen aus diesen Studien sind laut SGB V je nach Ergebnis die Neuverhandlung des Erstattungsbetrags nach Fristablauf oder auch vorfristig, wenn Datenerhebungen nicht durchgeführt werden.

Wie bereits erwähnt, muss die Datenerhebung gemäß SGB V „anwendungsbegleitend“ sein. Das heißt randomisierte, verblindete klinische Prüfungen fallen nicht darunter. Es kann sich jedoch um Anwendungsbeobachtungen/nicht-interventionelle Studien, Fall-Kontroll-Studien oder Registerstudien handeln. Der G-BA muss dabei entscheiden, welche Datenerhebung verlangt wird. Die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung als nichtrandomisierte klinische Prüfung muss den arzneimittelrechtlichen Anforderungen entsprechen und berücksichtigen, dass klinische Prüfungen gemäß AMG unter dem Vorbehalt der Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission und der Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde stehen.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass der G-BA über die Methoden der Datenerhebung entscheidet, die Hinweise der Bundesoberbehörden zur Durchführung entsprechender Studien aber immer berücksichtigt werden müssen. Aktuell hat der G-BA bereits eine entsprechende Auflage für Zolgensma erlassen und weitere Medikamente befinden sich in der Beratung.

Kurz nach 17 Uhr beendete Herr Krauss das Symposium pünktlich mit ein paar abschließenden Worten zu den Planungen des 30. BVMA Symposiums im nächsten Jahr, welches am 25. November 2022 stattfinden und am Vorabend mit dem Get-together im SEA LIFE München starten wird. Bleiben Sie alle gesund!