

## **Big Data in der klinischen Forschung: Big Benefit?**

*Bericht über das 23. Symposium des Bundesverbands Medizinischer Auftragsinstitute (B V M A) e.V. am 27. November 2015 in München*

*Ute Engel, emovis GmbH, Berlin und*

*Dr. Katja Neuer, MLM Medical Labs GmbH, Mönchengladbach*

Das Symposium startete auch in diesem Jahr mit der Begrüßung durch Frau Dr. Dagmar Chase, der langjährigen Vorsitzenden des BVMA, die Ihre Freude zum Ausdruck brachte, dass dieses Mal bei insgesamt 320 Anmeldungen der Anteil der Neuanmeldungen erheblich gestiegen sei. Frau Dr. Chase berichtete noch kurz über die erfolgreiche Arbeit des europäischen CRO Verbands EUCROF, durch dessen intensive Mitwirkung an den Transparenzregeln der neuen EU Verordnung die Veröffentlichungspflicht für Phase I Studien von ursprünglich 12 Monaten nach Studienende über einen Aufschub (Deferral) auf insgesamt 30 Monate heraufgesetzt werden kann. Traditionell adressieren die beiden Vormittagssitzungen wieder regulatorische sowie praktische Aspekte, während die Nachmittagssitzungen das Thema des Symposiums „Big Data – Big Benefit?“ aufgreifen.

### **EU und ICH: Überblick über den aktuellen Stand**

Im ersten regulatorischen Vortrag gibt Frau Prof. Dr. Barbara Sickmüller einen umfassenden Überblick zu aktuellen Aktivitäten auf europäischer Ebene. Sie greift dabei wichtige Aspekte der EU Verordnung sowie zu ICH heraus und berichtet unter anderem über EMA Aktivitäten wie PRIME/PAES, EUnetHTA sowie zur GCP-Leitlinie E6 (R2), GMP und über das Safe Harbour Urteil.

Frau Sickmüller stellt die Initiative PRIME (PRIority MEdicines) der EMA vor, die im ersten Quartal 2016 starten soll. Ziel ist es, die Entwicklung innovativer und für die öffentliche Gesundheit wichtiger Produkte, insbesondere auch von kleinen und mittleren Unternehmen (KMU) sowie dem akademischen Bereich, zu fördern, um neue Therapien so früh wie möglich auf den Markt zu bringen.

Frau Sickmüller berichtet weiter über einen neuen Leitlinienentwurf der EMA zu Post-Authorisation Efficacy Studies (PAES), und erklärt die Grundlagen für PAES zum Zeitpunkt der Zulassung bzw. nach der Zulassung. Der Entwurf der Leitlinie steht noch 3 Monate zur Kommentierung offen.

Eine Initiative von EMA und EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment) beschäftigt sich mit der Frage, wie man die Zulassung und die darauffolgende Bewertung durch HTA-Institutionen harmonisieren kann. Diskutiert werden hier unter anderem die Begründung enger bzw. weiter gefasster Indikationen im Vergleich zur geprüften Studienpopulation sowie das Verständnis von "significant benefit" bei Orphan Drugs. Hier erwarten die HTAs Daten zu "improved effectiveness". Frau Sickmüller leitet in diesem Zusammenhang auf die im Oktober 2015 auf Safety Aspekte überarbeitete Guideline zu REA (Relative Effectiveness Assessment) über, die nun auch Medizinprodukte und alternative Methoden umfasst. Es wurde außerdem eine EUnetHTADatenbank eingerichtet, die allerdings nicht von der Öffentlichkeit einsehbar ist.

Im weiteren Verlauf Ihres Vortrags greift Frau Sickmüller den Fall von GVK Biosciences aus Indien auf, bei dem systematisch Manipulationen bei der Erhebung von klinischen Daten durchgeführt wurden. Insgesamt wurde bei 700 Arzneimittel in der EU ein Ruhen der Zulassung angeordnet. Die betroffenen Arzneimittel waren ab 21.08.2015 nicht mehr verkehrsfähig.

Gegen Ende Ihres Vortrags streift Frau Sickmüller noch das Integrated Addendum zur GCP Leitlinie E 6, welche im Grundsatz erhalten bleibt, aber insbesondere ergänzende Anforderungen an Prüfer und Sponsor enthält. Ebenfalls werden Entwürfe der EU-Kommission zu GMP von klinischen Prüfpräparaten und Inspektionen angesprochen.

Frau Sickmüller schließt Ihren Überblick der EU Aktivitäten mit dem Safe Harbour Urteil des Europäischen Gerichtshofes, in dem die Feststellung der EU Kommission, dass in den USA ein angemessenes Schutzniveau für übermittelte personenbezogene Daten besteht, für ungültig erklärt wurde.

## Geplante nationale Durchführungsregelungen zu der Verordnung (EU) Nr. 536/2014

Im zweiten Teil des regulatorischen Blockes berichtet Herr Ministerialrat Dr. Lars Christoph Nickel von der deutschen begleitenden Gesetzgebung zur EU Verordnung Nr. 536/2014. Er stellt die Inhalte des kurz vor der Veröffentlichung stehenden Referentenentwurfs vor, der wenige Minuten nach Beendigung seines Vortrags tatsächlich veröffentlicht wurde.

Im vorliegenden Regierungsentwurf wird das zukünftige Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen implementiert, das pro Studie nur einen zentralen Antrag für alle beteiligten Mitgliedstaaten (MS) über das EU Portal vorsieht. Als entscheidende Neuerungen sind hier die sehr verkürzten Bewertungsfristen von 45 Tagen für Teil I (alle beteiligten MS, Kernfragen der klinischen Prüfung) bzw. Teil II (nationale Aspekte) zu nennen. Der Antrag kann in Deutsch oder Englisch gestellt werden. Für Teil I sind die Bundesoberbehörden (BOBs) zuständig, wobei die Ethik-Kommissionen (EKs) u.a. zur Nutzen-Risiko Analyse eine Stellungnahme abgeben, die von den BOBs maßgeblich berücksichtigt werden müssen. Teil II liegt allein im Zuständigkeitsbereich der EKs. Die BOBs erlassen den Bescheid zur klinischen Prüfung: Genehmigung (ggf. mit Auflage) oder Ablehnung - der über das EU-Portal an den Sponsor übermittelt wird.

Neu ist die Registrierungspflicht beim BfArM (unter Mitwirkung des PEI) der EKs, die sich an dem neuen Verfahren beteiligen möchten. Die Einhaltung der engen Fristen muss gewährleistet sein. Die registrierten EKs müssen, neben anderen Anforderungen, öffentlich rechtliche Einrichtungen sein und eine interdisziplinäre Zusammensetzung aufweisen. Eine allgemeine Verwaltungsvorschrift der Bundesregierung wird die Zusammenarbeit der BOBs mit den EKs regeln. Von den derzeit auf der Basis paralleler Verfahren (BOBs und EKs) existierenden zwei Gebührenbescheiden wird es in Zukunft nur noch einen, nämlich durch die BOBs, geben. Die Einwilligungs- und Aufklärungserfordernisse sind eng am jetzigen Arzneimittelgesetz (AMG) orientiert. Als nationale Schutzregelung sieht der Referentenentwurf die in der EU-VO vorgesehene gruppennützige Forschung an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen nicht vor. Ebenso sind Clusterprüfungen und Prüfungen an Personen, die auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt untergebracht sind, nicht erlaubt. Herr Nickel schließt mit einem Ausblick auf weitere geplante Regelungen zum Prüferkonzept sowie kürzere Fristen für Phase I Studien.

## ICH E6 Addendum

Frau Gabriele Schwarz vom BfArM gibt einen umfassenden Überblick zum ICH E6 Addendum, wobei Sie sich auf die wesentlichen Änderungen der Verantwortlichkeiten bei den Prüfern und den Sponsoren konzentriert. Frau Schwarz greift vier Hauptthemen der 1997 in Kraft getretenen ICH E6 Guideline auf. Sie weist ausdrücklich darauf hin, dass die Leitlinie auch heute noch valide ist und das Addendum lediglich das Ziel hat die Leitlinie zu modernisieren (zu ergänzen) und nicht zu revidieren. Frau Schwarz zählt die Internationalisierung (Globalisierung), die Fragmentierung (Outsourcing, Spezialisierung), die Komplexität (mehr Fragestellungen) und den Anstieg von IT Systemen als die vier Schwerpunkte des Addendums auf.

Das Konzept der Verantwortung des Prüfers ist ähnlich wie beim Sponsors. Der Prüfer ist in der Verantwortung, die Aufgaben, die er delegiert, zu überwachen, sowie die Qualifikation von Parteien, die der Prüfer einbinden möchte, sicherzustellen. Die Prüferverantwortung bleibt beim Prüfer! Neu sind nun festgelegte Standards für Quelldaten - diese müssen zuordenbar (wer hat sie eingetragen?), lesbar, zeitgleich, original, richtig und vollständig sein. Änderungen müssen nachvollziehbar sein. Frau Schwarz weist darauf hin, dass die Glaubwürdigkeit der Daten nicht erst beim Bericht beginnt.

Zu den Verantwortlichkeiten des Sponsors zählt ein Qualitätsmanagement-System, welches sich nicht nur auf das Vorhandensein von Standard Operating Procedures (SOPs) stützt, sondern vom Design bis zur Archivierung die Qualität einer klinischen Prüfung proportional zum vorhandenen Risiko regeln soll. Ein vernünftiges Qualitätsmanagement-System legt den Fokus nicht auf Kostenersparnis, sondern auf den intelligenten Einsatz vorhandener Ressourcen, d.h. es soll risikoadaptiert sein. Studienprotokolle sollen klarer strukturiert und vor allem nicht überfrachtet werden.

Die weiteren, im Addendum betonten, Verantwortlichkeiten des Sponsors beziehen sich auf die Komplettübersicht (Oversight) über die klinische Prüfung, die Genehmigung von "Subcontracting" bei der CRO, den Einsatz von Computersystemen sowie auf das Nachverfolgen von Qualitätsproblemen.

Hinsichtlich des Monitorings wird von Sponsoren ein systematischer, risikobasierter und strukturierter Prozess gefordert, der ggf. sowohl on-site Monitoring als auch zentrales Monitoring beinhaltet. Die Monitoring Beobachtungen sollen an das studienverantwortliche Personal, aber auch an das Management kommuniziert werden, damit der Sponsor seiner "Oversight"-Pflicht nachkommen kann. Des weiteren geht Frau Schwarz noch auf den die essentiellen Dokumente bzw. Trial Master File ein. Frau Schwarz schließt Ihren Vortrag mit einem Ausblick auf die Timelines. Die Finalisierung der Draft Guideline ist für Juni 2016 geplant, die finale Guideline für November 2016.

## Assoziierte Zentren oder „Satellite Sites“

Frau Dr. Schurich vom Universitätsklinikum Heidelberg stellt in Ihrem Vortrag am Beispiel einer klinischen Prüfung zur Primärtherapie des Multiplen Myeloms das Prinzip von assoziierten Studienzentren vor. Die niedergelassenen Ärzte arbeiteten eng mit dem Hauptprüfzentrum (in diesem Fall Stammzelltransplantationszentren) zusammen. Auf diese Weise konnte ein Teil der Behandlung wohnortnah durchgeführt werden, was immer einen großen Vorteil für die Patienten darstellt. Die niedergelassenen Ärzte haben mit diesem Konzept die Gelegenheit auch an komplexen akademischen Studien teilnehmen und erhalten so Zugang zu innovativen Studienkonzepten und neuen Medikamenten. Assoziierte Zentren bieten einen entscheidenden Vorteil gerade bei schwer zu rekrutierenden Patientenkollektiven. Nachdem in der Beispielstudie die Behandlung der Patienten bei den niedergelassenen Ärzten nah an der täglichen Praxisroutine mit zugelassenen Präparaten erfolgte, war es möglich reduzierte Qualitätskontrollmaßnahmen zu erlauben. Die Aufgabenteilung und

entsprechende Qualitätssicherungsmaßnahmen der Hauptprüfzentren und assoziierten Zentren wurden nach einer vorherigen Risikoanalyse festgelegt. Als Fazit dieser Beispielstudie fasst Frau Schurich zusammen, dass die risikoadaptierten Qualitätssicherungsmaßnahmen gut funktioniert haben, dass die Patientensicherheit und Datenqualität sichergestellt wurde, alle regulatorischen Anforderungen erfüllt wurden und zu guter Letzt eine hohe Akzeptanz aller Beteiligten festzustellen war.

## Biobanken

Zum Abschluss der Vormittagssitzung referiert Prof. Dr. Sebastian Graf von Kielmansegg in seinem Vortrag zu den unterschiedlichsten Arten von Biobanken und nimmt Bezug zu den geltenden Gesetzen und Richtlinien. Er unterscheidet Sammlungen mit diagnostischer/therapeutischer Zwecksetzung von Forschungsbiobanken. Der Begriff Biobank ist weder definiert noch geschützt und kann sich daher auf eine Vielzahl von Erscheinungsformen beziehen. Beispielhaft führt Graf von Kielmansegg verschiedene Forschungsbiobanken an. Für Biobanken gibt es keine konkreten rechtlichen Vorgaben, es ist derzeit auch kein entsprechendes Gesetz geplant. Es gelten die allgemeinen Regeln zum Forschungs- und Datenrecht. Von verschiedenen internationalen und nationalen Institutionen wie z.B. CIOMS oder OECD und dem Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen liegen allerdings biobankspezifische Verhaltenskodizes bzw. Stellungnahmen vor. Im weiteren Verlauf seines Vortrags geht der Referent auf die Rechtspositionen des Spenders sowie wesentliche Eckpunkte wie die Einwilligung nach Aufklärung, das Widerrufsrecht, den Datenschutz und die Forderung nach einer adäquaten Governance-Struktur von Biobanken ein. Als letzten Punkt zeigt Graf von Kielmansegg wichtige Problemfelder, wie wiederum die Einwilligung, das Datenschutzkonzept, den Umgang mit Zusatzbefunden und die Einschaltung von Ethik-Kommissionen auf. Er endet seinen Vortrag mit der Empfehlung, dass sich aufgrund der Variationsbreite von Biobanken zukünftige Leitlinien auf alle Arten von Biobanken beziehen sollten.

## Big Data: Neue Konzepte, bewährte Methoden - großes Potential?

Herr Dr. Sven Nahnsen vom Quantitative Biology Center (QBiC) in Tübingen leitet die Nachmittagssitzungen mit seinem Vortrag ein. Er informiert über die 4 „V“, die wichtigsten Charakteristika von Big Data: Volume (Menge), Velocity (Geschwindigkeit), Veracity (Wahrhaftigkeit) und Variety (Vielfalt). Die reine Datenerfassung macht eine sinnvolle Auswertung nicht zwingend möglich. Die Daten müssen in Korrelation gesetzt und annotiert werden, um sie verwenden zu können. Der Produktion von enormen Datenmengen in sehr hoher Geschwindigkeit ist nur mit voller Automatisierung beizukommen. Der Kontext und die Metadaten sind zwingend notwendig für sinnvolle Auswertungen. Herr Nahnsen sieht ein großes Potential in der zentralen Koordination von Studien, Datenmanagement und Auswertung. Allerdings sind aufgrund der rasant wachsenden Datenmengen neue Methoden, vor allem eine Vollautomatisierung, nötig, sowie die Arbeit in verteilten Rechenzentren, da sonst keine sinnvollen Antwortzeiten erreichbar sind.

## Big Data: Chancen für die klinische Forschung

Herr Dr. Martin Pöhlchen, Direktor der Sinfonie Life Science Management GmbH, stellt dar, wie gläsern wir alle durch die Datensammlung diverser großer Industriezweige und Firmen wie IBM, Apple, Google, Quintiles, Covance, Novartis und AbbVie bereits jetzt sind. Pharmafirmen und große CROs kooperieren mit Google und Co., um an Daten zu gelangen. Er stellt einige Förderkonzepte in den USA, EU und anderen Ländern zur Verbesserung der Patientenversorgung und der Forschungsmöglichkeiten durch innovative IT Konzepte vor. Schon heute werden über Mobiltelefone oder durch implantierte Chips Daten gesammelt. Herr Pöhlchen bezweifelt, ob angesichts der ausgeklügelten Methoden der Industrie die CROs bei der Datensammlung mithalten können. Als Herausforderung für Big Data nennt er u.a. die fehlende internationale, nationale und regionale Harmonisierung hinsichtlich der Datensicherheit und öffentlichen Akzeptanz, die fehlenden technischen Standards für einen effizienten Datenaustausch und die mangelnden rechtlichen Rahmenbedingungen. Die steigenden Kosten für die Interpretation der Daten sind ebenfalls nicht gelöst. Zusammenfassend nennt Herr Pöhlchen die Notwendigkeit von neuen Geschäftsmodellen und die Kooperation mit anderen Industriezweigen, mehr Proaktivität und die Fokussierung auf den Datenschutz.

## Big Data am Beispiel psychiatrischer Erkrankungen

Der dritte Redner des Nachmittags, Herr Dr. med. Strube, bringt einen praxisnahen Bezug zum Thema. Durch wachsende Diagnostikmöglichkeiten gewinnt man in der Psychiatrie immer mehr Daten, verglichen mit den Zeiten von „Small Data“ in denen man lediglich in „gesund“ und „psychisch krank“ unterteilte. Darin sieht er eine Chance für die Entwicklung neuer Forschungswege wie z.B. in der Schizophrenieforschung. Dort wurden strukturelle und funktionelle MRT Daten von Patienten und gesunden Probanden, mit dem Ziel der Früherkennung und besseren Behandlungsmöglichkeiten, untersucht. Ergebnis war, dass eine Kombination des Wissens der erfahrenen Psychiater mit den gewonnenen Daten notwendig ist. In der Psychiatrie sind heute viel größere Datenmengen zu bewältigen als noch vor wenigen Jahren, aber von Big Data kann nicht wirklich gesprochen werden, da viele Informationen nicht erfasst werden können. Intime Privatdaten, wie sie in der Psychiatrie anfallen, können nicht einfach in Datenbanken eingespeist werden. Da Unmengen an Daten andauernd über soziale Netzwerke gesammelt werden, stellt Herr Strube die Frage: „Brauchen wir noch mehr Big Data“? Sollen aufgrund von Algorithmus-Klassifizierungen therapeutische Entscheidungen getroffen werden? Was ist wirklich sinnvoll? Der menschliche Wille sagt meist: NEIN! Deswegen gibt es in der Psychiatrie gegenwärtig vergleichsweise wenig Big Data.

## Die Nationale Kohorte: Ziele und Nutzungsmöglichkeiten

Herr Prof. Erich Wichmann stellt in seinem Vortrag das Forschungsprojekt Nationale Kohorte (NAKO) vor. Er betont, dass es sich dabei nicht um Big Data handelt, sondern um die klassische Form einer hypothesengestützten Befragung. Das Projekt findet seit 2013 in Deutschland statt und ist an 18 Zentren mit epidemiologischer Kompetenz angesiedelt. An der Kohorte (Erwachsene) finden Befragungen und Untersuchungen in drei verschiedenen Levels statt. Im ersten Level werden Basisuntersuchungen an 200.000 Personen durchgeführt, im zweiten Level intensivere

Untersuchungen an 40.000 Personen und im dritten Level wird an einer variablen Anzahl von Personen zusätzlichen Forschungsfragen nachgegangen. Mit gesunden Personen wird gestartet um ggf. eine

frühe Krankheitsentwicklung aufzeichnen zu können. Die dabei entstehende NAKO-Biobank gilt als Ressource der epidemiologischen Forschung hinsichtlich wichtiger Erkrankungen, wie z.B. Herz-Kreislauferkrankungen, Diabetes, Krebs und viele mehr. Die Besonderheit liegt im Untersuchen verschiedenster Körperflüssigkeiten. Eine weitere Besonderheit ist, dass Sekundärdaten wie Mortalität, Sozialversicherungsdaten, Rentenversicherungsdaten, Krankenversicherungsdaten und Krebsregisterdaten in das Projekt einfließen. Die Daten der NAKO dürfen nur für die Wissenschaft verwendet und nicht verkauft werden. Der Nationale Kohorte e.V. ist Eigentümer der Daten.

## **Der Nutzen von Registern und Kohorten für die Therapeutische Forschung**

Herr Prof. Tim Friede vom Institut für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen stellt zunächst die verschiedenen Formen der Register vor. Dann berichtet er über den Einsatz von Registern bei epidemiologischen Fragestellungen. Hierbei stellt er die große Bedeutung von Registern für CROs heraus. Ein wichtiges Erfordernis für klinische Register sind Langzeitdaten und die Erfassung aller Fälle. Auch die Möglichkeit der Kombination von verschiedenen Registern wird vom Referenten ausgeführt und die Idee, Register im Rahmen der EU zusammenzuführen, in den Raum gestellt. Er weist aber gleichzeitig auf die Beachtung des Simpson Paradoxons in diesem Zusammenhang hin.

Zusammenfassend betont Herr Friede, dass klinische Register ein nützliches Werkzeug zur Ergänzung klinischer Studien sein können, z.B. bei Studien zu seltenen Erkrankungen.

## **Gemeinsames Pilotprojekt der Bundesoberbehörden (BOB) und Ethik-Kommissionen (EK) zur gemeinsamen Bewertung von klinischen Prüfungen**

Herr PD Dr. Thomas Sudhop - ursprünglich eingeladen um über die Bekanntmachung zu nichtinterventionellen Studien (NIS) zu sprechen - schließt den Reigen der Nachmittagssitzung mit dem Bericht der Arbeitsgruppe zur elektronischen Kommunikation im Rahmen der Bewertung von Genehmigungsanträgen zu klinischen Prüfungen ab, die auf Initiative des BfArM im März 2015 gegründet wurde. Diese Gruppe besteht aus Mitgliedern des Arbeitskreises der Medizinischen Ethik-Kommissionen, der Bundesärztekammer und der BOBs und soll die neue Rechtslage nach EU Verordnung in einem Pilotprojekt simulieren. Bisher wurde ein Telekonferenzsystem und eine IT Plattform zum Datenaustausch etabliert. Die Prozessgestaltung und -optimierung für das gemeinsame Assessment von Genehmigungsanträgen durch EKs und BOBs, die Durchführung des gesetzlichen Genehmigungsverfahrens und die Erstellung eines internen Assessment Reports sollen getestet werden. Da das EU Portal nicht simuliert wird und das geltende Recht respektiert werden muss, erfolgt die Einreichung der Unterlagen sowohl schriftlich als auch per Datenträger. Der Versand der Mängelbescheide erfolgt - wie bisher -parallel durch die EKs und BOBs und die Rückantwort des Sponsors ebenfalls parallel an beide Einrichtungen. 12 Tage sind zur Beseitigung der Mängel möglich - dies entspricht der neuen Rechtslage. Die finalen Bescheide werden getrennt von EKs und BOBs versandt. 24 Ethikkommissionen nehmen am Pilotprojekt, welches am 1.10.2015 gestartet ist, teil. Derzeit ist die erste klinische Prüfung im Pilotprojekt beantragt und wird im

Dezember exklusiv bewertet. Wenn der Test positiv eingestuft wird, können mehrere Anträge gleichzeitig bearbeitet werden. Die erste klinische Prüfung wurde im Rahmen des Pilotprojekts im Dezember bewertet, das Verfahren fristgerecht am 8. Jan. 2016 abgeschlossen. Nach diesem erfolgreichen Test können nun mehrere Anträge gleichzeitig bearbeitet werden. Das Pilotprojekt ist auf die kurzen Fristen der EU Verordnung 536/2014 ausgelegt und dient dem „gemeinsamen Üben und Testen“. Damit wird ein Lernprozess für alle Beteiligten ermöglicht. Voraussichtlich ist im Januar 2016 die Bearbeitung weiterer Anträge möglich.

Nach einer interessanten Vortragsreihe und intensiver Diskussion schließt Frau Dr. Chase das Symposium und bringt ihre Freude zum Ausdruck, dass so viele Teilnehmer bis zum Schluss geblieben sind. Sie merkt an, dass das Thema „Big Data“, vor allem im Hinblick auf den gläsernen Patienten, ein beängstigendes Gefühl hinterlässt.

Sie wünscht allen Teilnehmern eine schöne Advents- und Weihnachtszeit.

Das 24. BVMA Symposium findet am 25. November 2016 in München statt.