

Digitalisierung der klinischen Forschung – Fluch oder Segen?

Bericht über das 27. Symposium des Bundesverbands Medizinischer Auftragsinstitute (BVMA) e.V. am 29. November 2019 in München

*Dr. Katja Neuer, Annette Angenendt,
MLM Medical Labs GmbH, Mönchengladbach und BVMA e.V.*

Auch in diesem Jahr startete das 27. BVMA Symposium wieder mit dem seit Jahren etablierten und stets gut besuchtem Get-together am Vorabend, bevor der Vorstandsvorsitzende Martin Krauss, zusammen mit Ralf Freese und Dr. Yvonne Rollinger, die alle am selbigen Tag frisch in Ihre zweite Amtsperiode starteten, das Symposium im Arabella Sheraton in München eröffnete.

Herr Krauss stellte kurz den Ablauf des Symposiums Tages vor, der aus jeweils vier Sitzungen bestand, von denen drei jeweils drei Vorträge mit anschließender Diskussion beinhaltete. Ganz neu dieses Jahr war eine Round Table Diskussion in der sieben Diskutanten aus unterschiedlicher Perspektive über virtuelle klinische Studien diskutierten. Nach dem Hinweis auf die europäische CRO Veranstaltung der EUCROF im Februar 2020 in Amsterdam kündigte er schließlich das 28. BVMA Symposium am 27. November 2020 an.

Regulatorisches: GCP/ICH/Pharmarecht/Medizinprodukteverordnung

Nach der kurzen Einführungsrede von Herrn Krauss startete auch schon der erste Teil des Symposiums mit Regulatorischem zu GCP/ICH, der aktuellen Gesetzgebung im Pharmarecht und der Medizinprodukteverordnung.

EU und GCP/ICH: Überblick über den aktuellen Stand

Prof. Dr. Barbara Sickmüller

Frau Prof. Sickmüller (Senior Scientific Advisor, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) e.V.) startete die Vormittagssitzung und gab auch in diesem Jahr wieder einen umfassenden Überblick über den aktuellen Stand klinischer Prüfungen auf EU Ebene und GCP/ICH. Als einer der Schwerpunkte berichtete sie von der seit Juni 2019 in Kraft getretenen Guideline zum elektronischen Trial Master File (eTMF), mit dem Hinweis, dass weiterhin Papier oder eine Mischung aus elektronischem und papierbasiertem oder aber nur elektronischem TMF möglich sei. Im Folgenden ging sie auf die ICH E8 Guideline („General Considerations for Clinical Studies“) ein, die als Grundlage für die Erneuerung der GCP Richtlinie gilt. Der Entwurf von E8 geht in 15 Punkten auf z.B. die Einbeziehung aller Beteiligten, auch der Patienten, auf Studienplanung und -design, auf die Bewertung der praktischen Durchführbarkeit usw. ein. Zum EU Portal berichtete Frau Prof. Sickmüller, dass dieses nun in CTIS (Clinical Trials Information

System) umbenannt wurde und vermutet die Anwendung Ende 2021/Anfang 2022. Zur Clinical Trials Regulation (536/2014 CTR) empfahl Frau Prof. Sickmüller allen Sponsoren, schon jetzt bei den Studiendesigns zu schauen, welche Teile davon umgesetzt werden könnten, auch wenn die Regulation noch nicht in Kraft ist. Ganz aktuell habe die EMA am 28. November 2019 ein neues Questions and Answers Papier zur CTR mit Änderungen und Ergänzungen veröffentlicht. Sie ging weiterhin auf die GCP Leitlinie zu Advanced Therapeutic Medicinal Products (ATMP) ein, die Besonderheiten dieser Produkte Rechnung trägt, bevor sie die Verpflichtungen und Strafen der Verordnung 2019/5 zur zentralen Zulassung von klinischen Prüfungen mit Kindern erläuterte. Zum Schluss sprach Frau Prof. Sickmüller noch über EUnetHTA und das HTA Netzwerk und stellte detailliert eine Publikation aus 2014 zur besseren Nutzung von Assessment Reports vor. Sie endete Ihren Vortrag mit dem Hinweis auf eine neue Arbeitsgruppe bei CIOMS, die eine neue Leitlinie zum Benefit-Risk Assessment entwickeln wird.

Aktuelle Gesetzgebung im Pharmarecht

Dr. Lars Christoph Nickel

Den zweiten Vortrag der ersten Vormittagssitzung bestritt Herr Dr. Lars Nickel, Ministerialdirigent Bundesministerium für Gesundheit, mit Hot Topics im Pharmarecht. Er machte den Auftakt mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV), welches im August 2019 in Kraft getreten ist und sich in gravierenden Vorkommnissen mit gefälschten und verunreinigten Arzneimitteln begründete. In 21 Artikeln befasst es sich mit Themen, wie z.B. der Verwendung von Frischzellen (Gebote/Verbote). Ebenso wird hier die Transparenz der Wirkstoffhersteller mit einer Veröffentlichungspflicht klar geregelt, um ein zeitiges Eingreifen der Behörden zu ermöglichen. Weitere Maßnahme, um Liefer- und Versorgungsengpässe zu vermeiden, sei die Diversität der Rabattverträge zu erhöhen, so Herr Dr. Nickel. Mit diesem Gesetz solle der Druck auf die Krankenkassen verstärkt werden, um eine erleichterte Austauschbarkeit der Medikamente in den Apotheken zu forcieren. Weiterführende Maßnahmen seien in Planung, so z.B. die Etablierung eines „Jour Fix“ beim BfArM zu Lieferengpässen und gesetzliche Maßnahmen zu Vorratspflicht/Verteilung für die Hersteller.

Im Weiteren sprach Herr Dr. Nickel über neuartige Therapien (ATMPs), die insbesondere im onkologischen Bereich einen wichtigen Beitrag leisten, und ging auf deren Kosten, die Ansprüche der Patienten bzw. der Eltern von Kindern auf bestmögliche Versorgung und den Anspruch der Pharmaindustrie ein. Als wichtiges Tool zur Qualitätssicherung patientenspezifischer Arzneimittel benannte er deren Regulierung durch die Anzeigepflicht. Auch bei Orphan Drugs, die massiv im stationären Bereich eingesetzt würden, sah er verschärfte regulatorische Anforderungen. Hier betonte er die Wichtigkeit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung in Form von Kontroll- und Registerstudien.

Als letztes Thema seines Vortrags griff Herr Dr. Nickel das Medizinproduktegesetz (MPG) auf, welches durch das Medizinprodukte-Durchführungsgesetz (MPDG) in 2020 ersetzt werden wird. Als wichtigste Neuerung berichtete Herr Dr. Nickel die

Einreichung bei den Ethik Kommissionen und deren Stellungnahme **vor** der Einreichung bei den Bundesoberbehörden (BOB). Er schloss seinen Vortrag mit der Deutschen EU-Ratspräsidentschaft in 2020 und den drei Kernthemen Big Data, Künstliche Intelligenz (KI) und Digitalisierung.

Medizinprodukteverordnung (MDR) 2017/745/EG – Herausforderungen für deren Umsetzung und Übergangsfristen für laufende Verfahren

Dr. Andrea Röthler

Über die Medizinprodukteverordnung (MDR) 2017/745/EG und deren praktische Umsetzung trug Dr. Andrea Röthler, Head of Project Management, GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH, vor. Die MDR ist seit Mai 2017 in Kraft und die Übergangsfrist endet am 26. Mai 2020. Wenn bereits ein Zertifikat einer benannten Stelle vorliege, dann könne das Medizinprodukt mit einer Frist bis 2024 in den Verkehr gebracht werden. Die Zertifizierung der benannten Stellen schreite sehr langsam voran, so Frau Dr. Röthler. Insgesamt haben 51 Stellen einen Antrag bei der Behörde gestellt, aber aktuell gebe es nur 9 benannte Stellen. Als Folge davon sei mit Wartezeiten von bis zu einem Jahr für einen Termin für Re-Zertifizierungen zu rechnen. Hinzu käme, dass durch die Höherstufung von Medizinprodukten diese in eine neue Klasse fallen, was wiederum ein neues Zertifikat nach sich ziehe. Um eine Unterversorgung zu vermeiden, sei ein Korrigendum in Planung, welches eine Verlängerung auf 2024 für bisher nicht zu zertifizierende und unter der MDR neu zertifizierungspflichtige Medizinprodukte der Klasse I vorsehe. Als wesentliche Kernpunkte der MDR fasste Frau Dr. Röthler unter anderem die Einführung der UDI Kennzeichnung für jedes Produkt und die aktive Überwachung der Produkte durch Post-Market Surveillance (PMS). Die Implementierung der EUDAMED Datenbank, die wesentliche Informationen der Produkte der Öffentlichkeit zugänglich machen soll, sei auf den 26. Mai 2022 verschoben. Als weiteres zentrales Thema ging die Referentin auf die klinische Bewertung über den gesamten Lebenszyklus des Produktes, unabhängig von der Risikoklasse, ein, was auch die Nachbeobachtung nach Inverkehrbringen beinhaltete. Als Maßstab der klinischen Evidenz seien quantitative und qualitative Daten in ausreichend statistischer Signifikanz vorzulegen. Daten aus klinischen Prüfungen lägen zu Medizinprodukten nur selten vor und die zurzeit noch übliche Praxis der Nutzung von Literaturdaten zum Nachweis der Äquivalenz werde mit der neuen Verordnung deutlich erschwert. De facto bedeute dies die Notwendigkeit einer klinischen Prüfung. Die Referentin empfiehlt schon sehr früh mit der klinischen Bewertung durch die Hersteller zu beginnen und auch zur Rezertifizierung von Bestands-Produkten die klinischen Daten zu prüfen. Die größte Herausforderung sei die Erhebung von Langzeitdaten, die durch digitale Medien und Apps unterstützt werden könnte. Regulatorisch fallen Nicht-Interventionelle Studien (NIS) nicht unter die MDR. Beobachtungsstudien werden jedoch hauptsächlich bei Medizinprodukten durchgeführt. Seit Mitte Nov. 2019 sei das Medizinprodukte-Durchführungsgesetz (MPDG) in Kraft, welches das Ethikkommissions-Verfahren von 60 auf 30 Tage verkürzt, die Response-Zeit der Sponsoren aber auf 45 Tage festgelegt habe, so dass das Verfahren nun insgesamt länger dauere als bisher. Auch müssen nun z.B. alle unerwünschten Ereignisse sofort an den Sponsor gemeldet werden.

Innovative Technologien in der klinischen Forschung

Der zweite Teil des Vormittags stand ganz unter dem Motto innovativer Technologien und beschäftigte sich mit Patienten-Apps, eDiaries und Software als Medizinprodukt im Rahmen der klinischen Forschung.

Patienten-Apps sammeln Daten für die Forschung – schön, aber was dann?

Dr. Heinrich Lautenbacher

Dem Thema Patienten-Apps und Forschungsdaten sammeln widmete sich Herr Dr. Heinrich Lautenbacher, Leiter Stabsstelle Forschungsunterstützung Universitätsklinikum Tübingen, der an einer vom Forschungsministerium geförderten Plattform zur Erhebung von Sekundärdaten arbeitet. Die Erwartungen an die digitale Datenerhebung seien hoch. Eine App zur Datenerhebung habe den Vorteil der unkomplizierten Verteilung und leicht zu handhabenden Updates. Als Beispiel führte Herr Dr. Lautenbacher eine App zur Aktivitätsmessung an. Hier nennt er als wichtige digitale Messgröße die Elektrodermale Aktivität (EDA) bei Stress, die mit Papierfragebögen nicht messbar ist. Der Referent stellte die Kernfrage, wie man alle Daten zusammenführen solle und wie dabei der Datenschutz beachtet werden kann. Herr Dr. Lautenbacher stellte die Integrated Mobile Health Research Platform (IMeRa) des Landes Baden-Württemberg vor, welches ein Referenzdatenmodell schaffen soll. Zum Datenschutz erläuterte er das System der kaskadierenden Firewalls. Zur globalen Integration von Daten, auch über den Studienkontext hinaus, sei eine Datenkonsolidierung bzw. -modulierung unerlässlich. Mobil erfasste Studiendaten stellen nur ein ganz kleines Segment an Daten von Patienten dar und viele weitere behandlungsrelevante Daten von Patienten seien zu integrieren. Daher habe der Bund 160 Millionen Euro zum Aufbau von Datenintegrationszentren zur Verfügung gestellt, welches von vier Konsortien mit dem Ziel der interkonsortialen Interoperabilität bearbeitet werde. Der Austausch von Daten benötige Basismodule. Datenintegration sei nur durch semantische Vereinbarungen zu leisten. Herr Dr. Lautenbacher veranschaulichte dieses Problem am Beispiel der vielfach gleichen Abkürzungen für ganz unterschiedliche Parameter und schloss seinen Vortrag mit dem Hinweis, dass bei der Entwicklung von Apps zur Datenerhebung von vorneherein die spätere Sekundärnutzung und Integration der Daten berücksichtigt werden müsse.

Lessons learned from eDiaries implementation – are we able to predict the future of e-clinical technology?

Dr. Valdo Arnera

Dr. Valdo Arnera, Scientific Advisor und General Manager, ERT Geneva, befasste sich im zweiten Vortrag der zweiten Vormittagssitzung mit innovativen Technologien bei der elektronischen Datenerhebung, vor allem den elektronischen Patiententagebüchern. Heutzutage würden auf diesem Gebiet immer noch ca. 50% der Studien papierbasiert durchgeführt, obwohl Studien im direkten Vergleich von Papier zu e-Tagebuch zeigten, dass die elektronische Version zuverlässigere

Ergebnisse lieferte mit insgesamt weniger Streuung des Mittelwerts. Insgesamt konnte er an verschiedenen Studienbeispielen zeigen, so z.B. an einer Studie zur Schlafqualität, dass die statistische Aussagekraft mit weniger Patienten bei Benutzung eines elektronischen Tagebuchs erheblich gesteigert werden konnte im Vergleich zur Papierversion, die ca. 50% mehr Patienten benötigte. Er führte die gesteigerte Qualität des elektronischen Tagebuchs unter anderem darauf zurück, dass die Patienten dem elektronischen Medium mehr vertrauen als dem Papier, ganz einfach auch aus dem Grund, dass das Papier jeder lesen kann, das elektronische Tagebuch dahingegen jedoch nicht. Hier sei die Privatsphäre deutlich mehr gewährleistet. Herr Dr. Arnera wusste auch aus einer 60-wöchigen Studie zu berichten, dass ältere Studienteilnehmer nicht schlechter abschneiden als jüngere. Im weiteren Verlauf ging er noch auf die Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse durch die Studienteilnehmer ein, beispielsweise bei der Erfassung des Blutzuckerspiegels oder die Beeinflussung der Ergebnisse durch psychologische Faktoren. Wichtig sei auf jeden Fall die unmittelbare Eintragung der Ergebnisse.

Als Fazit stufte Herr Dr. Arnera die Erfassung von Patientendaten via elektronischer Medien und sogenannter Wearables als zuverlässiger ein, da Menschen grundsätzlich dazu neigen, zu erfassende Daten zu verfälschen, entweder da sie nicht korrekt gemessen haben, die Daten vergessen haben oder ähnliches.

Software als Medizinprodukt – praktische Umsetzung in der Chirurgieplanung

Dr. Harald Studer

Als letzten Vortrag in der Vormittagsrunde stellte Herr Dr. Harald Studer, CEO - Optimo Medical AG, die innovative Software „Optimeyes“ zur Unterstützung der Chirurgie in der Augenheilkunde vor. Der graue Star sei einer der am häufigsten ausgeführten Operationen am Auge und betreffe nahezu jeden ab einem gewissen Lebensalter. Der Erfolg der Operation sei maßgeblich durch die handwerkliche Geschicklichkeit des Operateurs, der viele kleine Schnitte am Auge durchführen müsse, abhängig. Zwar werde hier auch schon mit modernster Lasertechnologie gearbeitet, die Planung der Operation würde jedoch immer noch auf Papier stattfinden. Hier könne eine Software, die das Auge rekonstruiert und dann die Operation plant, zu erheblichen Verbesserungen im Ergebnis führen. Bei dem in der Klinik implementierten System könne der Arzt die Patientendaten einfließen lassen und erhalte dann einen Report, nach dem er operiert bzw. die Daten in sein Lasergerät eingabe. Diese Software sei im Sinne der Richtlinien ein Medical Device der Klasse 2, da es direkten Einfluss auf die Laserprogrammierung nehme. Zum Thema Datenschutz erklärte Herr Dr. Studer, bekomme jeder Anwendungsfall der Software eine Coupon ID, die mit dem Patient Record verknüpft ist und nur der Arzt verfüge über den Schlüssel zur Patientenidentifizierung. Insgesamt müsse die Nachverfolgbarkeit und Archivierung für 10 Jahre gegeben sein. Das System sei gemäß GAMP 5 validiert. Die umfangreiche Validierung und den zeitlichen enormen Aufwand bis zur CE-Zertifizierung als Medizinprodukt stellte Dr. Studer als nicht zu unterschätzende Herausforderung dar.

Round Table: Virtual Clinical Trials – die Studie aus dem Wohnzimmer

Einführungsvortrag Virtual Clinical Trials

Dr. Andrea Zobel

Dr. Andrea Zobel, Senior Director bei Parexel Academy, gab einen übersichtlichen Einstieg in das Feld der Virtual Clinical Trials (VT) und startete mit einer Definition: Virtual/Remote/decentralized/site less trials sollen so aufgesetzt sein, dass es Probanden und Patienten so einfach wie möglich gemacht wird, an klinischen Studien teilzunehmen, indem die ganze Studie, oder auch nur ein Teil davon, bei Ihnen zu Hause stattfindet. Ein Engpass in klinischen Studien ist nach wie vor die Rekrutierung sowie die Drop Out Rate. Durch die Reduzierung von praktischen, finanziellen und geographischen Hindernissen mit Hilfe von VTs können die Rekrutierungszahlen verbessert und Drop out Raten reduziert werden. Virtuelle Studien bieten sich vor allem bei bestimmten Patientenpopulationen/Indikationen an, z.B. bei Orphan Diseases, wo es wenig Patienten und Prüfärzte mit Erfahrung in dieser Indikation gibt. Aber auch bei pädiatrischen Studien, wo es umso wichtiger ist, dass die Studie ins familiäre Umfeld passt. Letzten Endes bietet die Durchführung von Virtual Trials oder auch Hybrid Trials (teilweise zu Hause, teilweise an der Site) den Pharmafirmen einen Wettbewerbsvorteil, wenn sie in denselben oder ähnlichen Indikationen um Studienteilnehmer wetteifern. Auf regulatorischer Ebene unterscheiden sich die FDA und EMA derzeit noch signifikant. In der FDA guidance *“Enhancing the diversity of clinical trial populations”* von 2019 fordert die FDA regelrecht zur verstärkten Durchführung von VTs auf.

Laut europäischem Recht sind Virtual Trials nicht verboten, aber auch nicht klar geregelt. Die GCP Inspection Working Group rät dazu, nur in Ausnahmefällen Aktivitäten in das zu Hause der Studienteilnehmer zu verlegen. Und dies auch nur, wenn die Zuständigkeiten in allen Aspekten wie z.B. Schutz des Probanden und Zuverlässigkeit der Daten klar geregelt sind und der nationalen Rechtslage entsprechen. Um die fehlende Regulatorik auszugleichen, ist es unabdingbar alle Prozesse detailliert und ethisch begründet ins Studienprotokoll aufzunehmen. Die mehr als 250 aktiven Virtual Clinical Trials (2016) in der EU zeigen, dass es durchaus möglich ist, die Zustimmung der Behörden zu erhalten.

Zu Beginn der Podiumsdiskussion stellte Moderator Dr. Wolfgang Summa, Senior Director Clinical Applications & Innovation, Merck KGaA, allen Teilnehmern eine Einstiegsfrage, um deren Standpunkt und Hintergrund darzustellen.

Bleibt der Patient auf der Strecke?

Dr. Erik Briers

Dr. Erik Briers, Patientenvertreter der Former Alternate Patient Member of the CAT (EMA), stellte die Sicht auf Virtual Clinical Trials aus der Perspektive eines Krebspatienten dar. Neben den vielen Vorteilen sei es vor allem wichtig, dass ein komplettes Behandlungsteam in das Haus des Patienten kommt, um für eine sichere Umgebung zu sorgen. Gerade in onkologischen Studien können nicht einfach nur Zytostatika geliefert werden. Er schlug als ersten Schritt eine hybride Behandlungsform vor. So wäre es z.B. denkbar, einen sub principal investigator einzusetzen. Dies könnte der behandelnde Onkologe im nächstgelegenen Krankenhaus sein. Dr. Briers ist der festen Überzeugung, dass die derzeitigen Probleme alle gelöst werden können und großes Potenzial in VTs liegt.

Regulatorische Hürden?

Silja du Mont

Die Frage, ob es wirklich keine regulatorischen Vorschriften in Bezug auf Remote Trials gibt, verneinte Silja du Mont, Leiterin der Fachexpertengruppe „Klinische Prüfungen“ der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten. Hierbei bezog sie sich vor allem auf den Versand der Prüfmedikation. Sie betonte noch einmal, dass der Fokus immer auf der Patienten- und Datensicherheit liegen müsse und dies keine trivialen Fragestellungen seien. Gerade bei virtuellen Studien hängt viel vom Individualfall ab und es können keine generalistischen Aussagen getroffen werden. Ein weiterer sehr ernstzunehmender Faktor sei die Kommunikation, so du Mont. Die Anzahl der beteiligten Parteien bei Remote Trials steigt und somit werden auch die Kommunikationswege komplexer. Es muss dringend sichergestellt werden, dass alle Infos und Änderungen an den richtigen Stellen ankommen und es keinen Informationsverlust gibt.

Alles neu, aber immer ethisch?

Prof. Dr. Joerg Hasford

Ein wichtiger, erster Schritt in der Bewilligung von dezentralisierten Studien ist, wie bei allen klinischen Studien, ein positives Ethikvotum. Prof. Dr. Joerg Hasford, Vorsitzender des Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen, gab zu, dass es bisher wenig Erfahrung in Bezug auf Virtual Trials gibt und keine Beschlusslagen vorliegen, auf die man sich beziehen könne. Ganz prinzipiell sei die Ethikkommission jedoch immer offen für Innovationen. Wie schon seine Vorrednerin betonte er, dass die Rechte, Sicherheit und Wohlergehen der Patienten im Vordergrund stehen müssen, sowie Qualität und Robustheit der Daten gesichert sein müssen. Hierbei seien vor allem zentrale Fragen ungeklärt, wie z.B. sichergestellt werden kann, dass die Daten wirklich vom Patienten kommen. Auch die in den USA viel propagierte Praxis des BYOD (Bring your own device), stehe im massiven Konflikt mit der Datenschutzgrundverordnung, da die Geräte ständig und noch relativ unkontrolliert Daten an die Hersteller des Geräts senden. Prof. Hasford legte auch dar, dass die

Dringlichkeit nach VTs in Deutschland gar nicht so gegeben sei, da die zurückzulegenden Entfernungen zum Prüfzentrum durchaus zumutbar seien und bei weitem nicht die Ausmaße wie in den USA hätten.

Ein weiterer kritischer Punkt aus Sicht der Ethikkommission sei die Idee, dass der Arztbesuch komplett entfällt. Zur besseren Argumentation bei der Ethikkommission empfiehlt er kleine Fallstudien beizulegen; z.B. die Erforschung des Unterschieds zwischen einer Videoaufklärung und eines direkten Aufklärungsgesprächs.

Richtig gemacht – ganz neue Möglichkeiten?

Dr. Lilija Kircheis

Kamen die Einschätzungen bisher größtenteils aus dem regulatorischen Umfeld, stellte Dr. Lilija Kircheis, Head of Global Clinical Operations, Boehringer Ingelheim, erste Erfahrungen aus Sicht eines Pharmakonzerns vor. Boehringer hat bereits mehrere Pilotstudien im Bereich der Remote Trials durchgeführt, allerdings in den USA. Der Aufbau des Studienprotokolls unterscheidet sich grundlegend von dem in klassischen klinischen Prüfungen. Besonders hob Dr. Kircheis die enge und gute Zusammenarbeit mit der Ethikkommission hervor. Dr. Lilija Kircheis bestätigte die von Dr. Zobel vorgestellten Vorteile, wie bessere Erreichbarkeit von Studienteilnehmern in Orphan Diseases und die höhere Geschwindigkeit beim der Rekrutierung. Durch die Möglichkeit der Einbindung von Patienten in ländlichen Gegenden wird die Datenlage komplexer und Studienteilnahmen demokratisiert. Sie wies aber auch darauf hin, dass von Seiten der Pharmafirmen ein hohes, technologisches Investment nötig sei, egal ob für komplett oder teilweise virtuelle Studien. Die größte Veränderung finde jedoch in der Rollenverteilung statt. Klassische Jobs, wie z.B. der CRA, verändern sich, manche fallen weg und andere kommen hinzu. Der Übergang zu virtuellen Studien ist auch gerade für Pharma und CROs ein großer Transformationsprozess.

Erleichterte Studiendurchführung versus Kontrollverlust?

Dr. Ulrike Schwarz-Boeger

Eine zentrale Funktion in klinischen Studien liegt bisher beim Prüfarzt. Auf die Frage von Herrn Dr. Summa, ob in virtuellen Studien überhaupt noch Prüfarzte nötig seien, antwortete Dr. Ulrike Schwarz-Boeger, Operative Leitung Medizincontrolling Klinikum rechts der Isar TU München und selber Prüfarztin ganz klar mit „ja, Prüfarzte werde es immer geben“. Dezentralisierte Studien müssen anders designet werden und auch die intensivere Einbindung von Hausärzten ist sicherlich eine Möglichkeit. Die Betreuung lediglich durch eine Study Nurse sei in jedem Fall zu wenig und ein Prüfarzt muss immer, in welcher Form und Intensität auch immer, mit eingebunden werden.

Wo bleibt der Datenschutz?

Prof. Burkhard Sträter

Genau an diesem Punkt knüpfte Prof. Dr. Burkhard Sträter, Anwalt mit Fokus auf Arzneimittel- und Medizinrecht, an. Schon allein aus rechtlicher Sicht, müsse es

immer einen Prüfarzt geben. Vor allem das Aufklärungsgespräch muss mit einem Arzt erfolgen, welches jedoch auch durch eine Videokonferenz erfolgen könne. Ein Arzt sei immer auch Therapeut, das dürfe bei allen Diskussionen nie vergessen werden. Er stellte auch gleich zu Anfang klar, dass er den Begriff „Virtual Trials“ für irreführend halte, da es immer einen „fake“ induziere und remote oder decentralized trials sicher die bessere Wahl seien. Prof. Sträter betonte noch einmal, dass auch für VTs das AMG und GDP zu befolgen seien.

Grundsätzlich wies er daraufhin, dass sich das gesamte Gesundheitssystem in Deutschland durch die neuesten Änderungen von Bundesgesundheitsminister Jens Spahn immer mehr digitalisiere und die Versorgung in klinischen Studien der in der allgemeinen Versorgung in nichts nachstehen solle.

Die einzelnen Positionen der Teilnehmer des Round Tables wurden diskutiert, auch unter Einbindung etlicher Fragen aus dem Plenum

Good Practices

Ausblick der Behörden

PD Dr. Thomas Sudhop

Passend zum 25jährigen Jubiläum schaut das BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), in die Zukunft und kündigt Digitalisierung an. PD Dr. Thomas Sudhop, Leiter der Abteilung Wissenschaftlicher Service – BfArM, stellte aktuelle Entwicklungen und Status quo dar. Seit Jahren Dauerthema ist sicherlich die CTR 536, die am 16.06.2014 in Kraft getreten ist, jedoch nicht anwendbar ist, da das EU Portal (Clinical Trials Information System (CTIS)) auch nach 5 Jahren noch nicht fertiggestellt ist. Das Portal inkl. Datenbank geht erst nach einem Audit durch einen externen Dienstleister, dem Review durch den EMA Verwaltungsrat und der Veröffentlichung im Europäischen Amtsblatt in die aktive Phase über. Vor 2021 ist eine Live Schaltung nicht zu erwarten. Trotz der vermeintlich langen Übergangsphase von 3 Jahren nach Inkrafttreten sollte man jedoch bei neuen Studien jetzt schon überlegen, ob man nach der neuen oder alten Guideline vorgeht. Im schlimmsten Fall kann es passieren, dass die Studie aufgrund einer Änderung in der CTR 536 erst einmal gestoppt wird, da ab voraussichtlich 2022 dies die allein gültige Verordnung ist. Das CTIS soll zum „One Stop Shop“ für klinische Studien in Europa werden. Eine Neuerung wird der deutliche Anstieg der Anzeigepflichten sein, die auch über das CTIS gemeldet werden.

Auch auf nationaler Ebene sind noch einige Vorbereitungen erforderlich. So kann z.B. die Kommunikation mit Ethikkommissionen und Unter-/Oberbehörden nicht über das CTIS abgebildet werden. Hier befindet sich bereits ein weiteres Tool in der Entwicklung. Durch die Verordnung sind Anpassungen im Arzneimittelgesetz (AMG) erforderlich geworden. Das vierte Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften tritt nun schrittweise in Kraft bzw. ist schon in Kraft getreten. Dies betrifft u.a. die Klinische Prüfung-Bewertungsverfahren-Verordnung (Inkrafttreten 15.07.2017), die die Registrierung und den Geschäftsverteilungsplan (GVP) der Ethikkommissionen regelt. Der GVP wird jährlich aktualisiert und legt die Reihenfolge fest, in der die Kommissionen für die Bearbeitung eines Antrags zuständig sind. Der GVP von 2020 kann ggf. schon für die neue CTR 536 relevant sein, wenn sie 2021 in Kraft tritt und die Bearbeitung sich bis dahin ausdehnt. Um optimal vorbereitet zu sein, wurde ein Pilotprojekt der Ethikkommissionen und

Bundesoberbehörden (Bootcamp Pilotprojekt) ins Leben gerufen. Im Rahmen dieses Pilotprojekts werden echte Projekte mononationaler Studien angelehnt an die Verfahren und vor allem Fristen der CTR durchgeführt. Erfreulich ist hierbei, dass die Bearbeitungsdauer bei einem Großteil der Pilotprojekte unter 60 Tagen geblieben ist und nur in 9 Fällen (von 190) das Verfahren versagt hat. Dr. Sudhop fasste die nationalen Vorbereitungen mit „Wir sind on track“, positiv zusammen. Weniger positiv sind die Aussichten für immer noch über 100 klinischen Studien die im Falle eines harten Brexit sofort gestoppt werden müssen.

Vermeidung der Mehrfachteilnahme von Probanden/Patienten in klinischen Studien

Martin Manzoni

Martin Manzoni, Head of Technical Support and Quality Management in the Human Pharmacology Unit bei Boehringer Ingelheim, informierte die Zuhörer über ein Thema, welches zunehmend zum Problem in klinischen Studien wird: die Mehrfachteilnahme von Probanden/Patienten. Zwar akzeptieren die Teilnehmer in der Einwilligungserklärung in den Ein- und Ausschlusskriterien die Sperrzeiten, jedoch hat eine Überwachung der Reiseaktivitäten von Probanden gezeigt, dass Vertrauen sicher wichtig, eine Kontrolle jedoch notwendig ist. Im Zeitraum von 14 Monaten haben 517 Studienteilnehmer in 208 Studien die Prüfplankriterien in dieser Hinsicht verletzt. Zur Vermeidung solcher Fälle wurden in der Vergangenheit verschiedene Versuche gestartet, ein gemeinsames System für die EU aufzusetzen. Neben dem Mangel an qualifizierter, validierter Entwicklung scheiterte das Vorhaben u.a. daran, dass einige Länder (z.B. Frankreich und UK) eigene Meldesysteme haben und somit kein Interesse an einer europäischen Lösung haben. Seit 2017 verwenden zumindest die Bapu (Belgian Association of Phase 1 Units) und einige deutsche Unternehmen ein gemeinsames System: VCT (Verified Clinical Trials). Seit 2019 gibt es in Belgien und den Niederlanden eine flächendeckende Verwendung und auch in Deutschland setzt sich das System weiter durch. Das VCT ist ein weltweites Melderegister, hauptsächlich für Probanden mit dem Ziel, die Probanden- und Patientensicherheit sowie die Datenqualität in klinischen Studien zu verbessern. 2016 wurde eine biometrische Identifikation mittels Fingerabdruckscanner eingeführt. Aus Datenschutzgründen wird hierbei ein von Ethikkommissionen akzeptiertes Verfahren angewandt, welches Teile des rechten Zeigefingers als signifikante Bildpunkte abspeichert. Das System zeigt Wirkung. Seit 2017 wurden 16.712 Verifizierungen durchgeführt und 2018 Mehrfachteilnahmen oder Protokollabweichungen verhindert. Installation und Betrieb des VCT laufen zentral über den Anbieter, der auch Server innerhalb der EU anbietet. Es besteht ein deutsch- und englischsprachiger Support und eine Antwort kann meist innerhalb weniger Stunden erwartet werden. Lediglich die Ausgestaltung des MSA zu Anfang kann sich unter Umständen etwas schwierig gestalten, da firmenspezifische Datenschutzfolgeabschätzungen entsprechend der DSGVO mit beachtet werden müssen.

Auch in Patientenstudien kann das VCT ein hilfreiches Werkzeug sein, um Parallelteilnahmen oder z.B. ein erneutes Erscheinen nach einem Screening Failure in derselben Studie zu verhindern. Nach Einschätzung von Manzoni hat das VCT das Potenzial sich zu einem Standard zu entwickeln.

GCP Hot Topics

Gabriele Schwarz

Aktuelle Themen im GCP Bereich präsentierte Gabriele Schwarz, Fachgebietsleiterin GCP-Inspektorat - Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Auf dem ICH Meeting am 19. November 2019 in Singapur wurde ein Konzeptpapier verabschiedet, welches die Richtlinie ICH E6 (R2) grundlegend verändern wird. In zwei Schritten wird die Guideline komplett reorganisiert, um sie an die Komplexität und Diversität von modernen klinischen Studien anzupassen. In einem ersten Schritt werden das Principal Document (R3), sowie der Annex 1 innerhalb von 18-24 Monaten angepasst, die dann gleichzeitig in die öffentliche Kommentierung gehen. Annex 2, der eher spezielle Studien, wie z.B. dezentralisierte Studien oder solche, die Real World Data inkludieren, regelt, soll erst in 2 Jahren erneuert werden. Eine weitere Guideline, die derzeit komplett überarbeitet wird, ist die ICH E19 (optimisation of safety data collection). 78 generelle und 622 spezifische Kommentare wurden eingereicht, die die Version teilweise in hohem Maße kritisierten.

Wie bereits im letzten Jahr nutzte Gabriele Schwarz die Q&A der GCP Inspectors Working Group für die Präsentation weiterer Hot Topics. Die Anhäufung von Inspektionsfindings im Bereich der Validierung von elektronischen Systemen betraf vor allem die oft fehlende Sponsor Oversight. In vielen Fällen konnten Sponsoren Fragen nach den Zugriffsrechten auf die Cloud nicht beantworten und waren bei Inspektionen auch nicht in der Lage die passende Dokumentation zur Qualifizierung und Validierung der computergestützten Systeme vorzulegen. Ende 2019 wird nun eine „Important notice“ veröffentlicht, die die Anforderungen an Sponsoren und Dienstleister in diesem Bereich aufschlüsselt.

Pünktlich um 17:15 beendete Martin Krauss das 27. Symposium und verabschiedete das Plenum, das bis zum Ende den exzellenten Vorträgen aufmerksam folgte und aktiv mitdiskutierte.