

## **Klinische Forschung in anspruchsvollen Zeiten – Innovation und Flexibilität sind gefragt!**

*Bericht über das 28. Symposium des Bundesverbands Medizinischer Auftragsinstitute (BVMA) e.V. am 27. November 2020 per Livestream*

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

COVID-19 hat die Welt fest im Griff, weshalb auch das 28. BVMA Symposium in diesem Jahr anders war als in jedem Jahr zuvor. Mitten im zweiten Lockdown während der zweiten Welle der Pandemie gelegen, konnte das Symposium leider nicht wie gewohnt als Präsenzveranstaltung stattfinden. Das Get-together am Vorabend entfiel und das Symposium wurde erstmals per Livestream übertragen.

Die Moderation des Symposiums leitete wie gewohnt der Vorstandsvorsitzende Martin Krauss, unterstützt durch Ralf Freese und Dr. Yvonne Rollinger. Mit entsprechendem Sicherheitsabstand saßen sie als Moderatoren an einem gemeinsamen Tisch, welcher humorvoll als „BVMA Landeshauptstadtstudio in München“ bezeichnet wurde.

Herr Krauss stellte kurz den Ablauf des Symposiums vor, das in bewährter Weise in vier Sitzungen à 3 Vorträgen eingeteilt war. Auch eine anschließende Diskussion war in jeder Sitzung eingeplant. Im Livestream konnte diese zwar nicht so lebendig stattfinden wie sonst, da die Teilnehmer ihre Fragen nur per Chatfunktion stellen konnten, die Moderatoren haben aber routiniert die interessantesten Fragen ausgewählt und vorgelesen.

Uns alle bewegt das Thema COVID-19 sehr, sowohl in der (systemrelevanten) Welt der klinischen Forschung als auch im Privatleben, und so zog sich COVID-19 erwartungsgemäß wie ein roter Faden durch einen Großteil der Vorträge. Gerade in der aktuellen Zeit, die ganz im Zeichen einer schnellen Impfstoffentwicklung steht, ist wieder deutlich geworden, wie wichtig hohe Standards für gute Qualität, verlässliche Ergebnisse und eine große Akzeptanz in der Bevölkerung sind. Die Mitglieder des BVMA haben sich voll und ganz diesen hohen Standards und dem BVMA-Leitmotiv „Good CRO Practice“ verschrieben.

### **Regulatorisches**

Nach der einführenden Ansprache begann auch schon die erste Vortragsreihe des Tages zu einigen der aktuell besonders interessanten Entwicklungen bei Gesetzen und Regularien, vor allem den Infektionsschutz und die Clinical Trials Regulation betreffend. Alle Referenten wurden für die Zeit ihres Vortrags und der anschließenden Diskussion per Video zugeschaltet.

## Hot Topics aus Sicht des Ministeriums

*Dr. Lars Christoph Nickel*

Den Anfang machte Herr Dr. Nickel, Ministerialdirigent, Bundesministerium für Gesundheit. Er berichtete über die regulatorischen Hot Topics des Ministeriums, die momentan erwartungsgemäß von der Pandemie dominiert werden und das Ministerium in großem Umfang beschäftigen.

Zu Beginn der Pandemie, aus Italien kamen gerade erste Meldungen zur dortigen Überlastung der Kliniken, zeichneten sich in Deutschland recht schnell Engpässe bei der klinischen Schutzausrüstung ab. Das Ministerium reagierte hierauf sehr frühzeitig mit einer Allgemeinverfügung zur Ausfuhrbeschränkung der dringend benötigten Güter, um die Aufrechterhaltung unseres Gesundheitssystems zu sichern. Es handelte sich hierbei um eine außergewöhnliche, auf den ersten Blick nicht solidarische Maßnahme, sie war in Anbetracht der Situation jedoch vorübergehend erforderlich und Herr Dr. Nickel betonte, dass benötigte Hilfsgüter selbstverständlich dennoch aus Deutschland in andere EU-Länder gelangten; deutlich beschränkt wurde aber die Ausfuhr in Drittländer.

Im weiteren Verlauf seines Vortrags berichtete Herr Dr. Nickel davon, welche weiteren gesetzlichen Maßnahmen ergriffen wurden, um die Bevölkerung in dieser „epidemischen Lage von nationaler Tragweite“ zu schützen. Hierzu gab es bis dato schon 3 Gesetzgebungsverfahren, das letzte erst vor wenigen Tagen aufgrund der neuen Erkenntnisse zu COVID-19 und der in Kürze startenden Impfprogramme. Mithilfe der Maßnahmen wurden im Infektionsschutzgesetz Grundlagen geschaffen, die es dem Ministerium ermöglichen, durch Rechtsverordnung ohne Zustimmung des Bundesrates Maßnahmen zur Versorgung mit allen benötigten Gütern (Herstellung bzw. Transport von Ausrüstung, Impfstoffen, Medikamenten, Labor-Diagnostik etc.) zu erlassen. Alle diesbezüglich erlassenen Verordnungen gelten bis zur Aufhebung der epidemischen Lage, maximal aber bis zum 31.03.2021.

Im weiteren Verlauf des Vortrags stellte Herr Dr. Nickel dann noch einige Inhalte der Verordnungen vor, die für die klinische Forschung besonders interessant sind; darunter vor allem die Änderungen im Arzneimittelgesetz und der Arzneimittelhandelsverordnung: Durch die Einführung von Sondervertriebswegen soll eine schnelle und angemessene Versorgung der Bevölkerung mit entsprechenden Arzneimitteln und Impfstoffen auch über den 31. März 2021 hinaus sichergestellt werden. Die Sonderregelungen betreffen u.a. Rabattverträge mit Apotheken, die Möglichkeit zur Abgabe von Teilmengen und die Beschaffung von Arzneimitteln und Impfstoffen durch den Bund, wie für Remdesivir bereits geschehen und wie für die künftigen Impfstoffe geplant. Auch Notzulassungen analog zur „Emergency Use“-Verordnung der FDA wären nun rechtlich möglich. Von einer Sonderregelung, nämlich der Gebührenbefreiung bei Beratung zu COVID-19-Studien durch das BfArM oder PEI, wurde bereits vielfach Gebrauch gemacht.

Im Rahmen der MEDBVS (Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung) wurden auch für klinische Prüfungen Ausnahmen erlassen, diese betreffen u.a. Abweichungen von § 47 AMG, wie beispielsweise den Versand von Prüfmedikation zur Eigenverabreichung an Prüfungsteilnehmer in häuslicher Quarantäne, unter Wahrung der medizinischen Überwachung gemäß Prüfplan und einer detaillierten Dokumentation.

Zum Abschluss gab Herr Dr. Nickel noch einige Details zur Impfstoffinitiative der EU bekannt – diese regelt, dass die EU mit Impfstoffherstellern Vorabkaufvereinbarungen schließen kann, damit ein Impfstoff nach der Zulassung durch die EMA direkt vom Hersteller erworben und basierend auf dem jeweiligen Bevölkerungsanteil an die Mitgliedsstaaten verteilt werden kann. Deutschland steht hiernach ein Anteil von je 18,7% der Impfstoffe zu, welche nach dem Erwerb an die von den Ländern betriebenen Impfzentren ausgeliefert werden. Wie uns allen aus den Medien bekannt ist, wurden mit einigen Herstellern bereits entsprechende Vorverträge geschlossen und weitere werden folgen; dies ist eine sehr wichtige Vorarbeit, damit es nach der Zulassung schnell gehen kann, denn ein erfolgreicher Impfstoff ist ein „Game Changer“. Die Preise für die Impfdosen bewegen sich in der Regel auf der Non-Profit-Ebene, im Gegenzug befreit die EU die Hersteller unter gewissen Bedingungen von der Haftung. Für die Impfstoffe der Firmen Biontech/Pfizer, Moderna und AstraZeneca wurden die Rolling Review Verfahren bereits gestartet.

Über die deutsche Ratspräsidentschaft in der EU hat das Ministerium aktuell auch besonders gute Möglichkeiten, wirksame Empfehlungen zur Sicherstellung der Arzneimittelversorgung in der EU zu äußern – genannt wurde u.a. Rückverlagerung der Wirkstoffproduktion in die EU, verbesserte internationale Zusammenarbeit bei behördlichen GMP-Inspektionen und eine Stärkung der EMA durch Mandatserweiterung für eine bessere EU-weite Krisenvorsorge und ein effizienteres Krisenmanagement.

## EU: Überblick über den aktuellen Stand

*Prof. Dr. Barbara Sickmüller*

Wie in jedem Jahr gab Frau Prof. Sickmüller (ehemals Senior Scientific Advisor, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) e.V.) einen sehr guten Überblick zum aktuellen regulatorischen Stand in der EU. Frau Prof. Sickmüller, die sich seit einigen Jahren im („Un-,)Ruhestand befindet, ist zum Bedauern aller das letzte Mal als Referentin bei dieser Veranstaltung dabei und man darf einer gebührenden persönlichen Verabschiedung im Rahmen des nächstjährigen Symposiums entgegen sehen.

Die EU-Verordnung 536/2014 ist schon seit vielen Jahren in Kraft, kommt jedoch erst zur Anwendung, wenn auch das angegliederte CTIS (Clinical Trials Information System) startklar ist. Bei dieser „Hängepartie“, wie es Frau Prof. Sickmüller sehr treffend bezeichnete, ist nun aber endlich ein Ende in Sicht – die vollständige Funktionalität des CTIS ist nun für Dezember 2021 angekündigt. Die EU-Kommission entwickelt währenddessen kontinuierlich Dokumente zur Ergänzung der Verordnung, welche alle in EudraLex abrufbar sind; dabei wird unterschieden zwischen Dokumenten, die sich auf klinische Prüfungen unter der alten Gesetzgebung (Richtlinie 2001/20/EC) und jenen, die sich auf künftige klinische Prüfungen unter der neuen Gesetzgebung (VO 536/2014) beziehen. Die EU-Kommission rät zudem, dass die Empfehlungen und Vorlagen, die für die neue Verordnung gelten, soweit rechtlich vereinbar, auch bei Studien unter der RL 2001/20/EC berücksichtigt/verwendet werden. Besonders in Zusammenhang mit der Aufklärung und Einwilligung von

Prüfungsteilnehmern ist die Beachtung des EU-weit geltenden Datenschutzes (DSGVO) sehr wichtig, weshalb die EU-Kommission hierzu ein Q&A-Papier erarbeitet hat. Ein weiteres wichtiges Q&A-Papier zur VO 536/2014 im Allgemeinen befindet sich aktuell in der Entwicklung – der Draft ist aber bereits online verfügbar, aktuell mit rund 140 Fragen und Antworten, und er wird stetig aktualisiert bzw. erweitert.

Zum Brexit hatte Frau Prof. Sickmüller ebenfalls aktuelle Informationen. Besonders interessant ist die Frage, wie die „Stabsübergabe“ an die britische Behörde bei aktuell rund 200 klinischen Prüfungen von Sponsoren mit Sitz im United Kingdom (UK) ablaufen wird. Nach dem Brexit muss jeder dieser Sponsoren einen eigenständigen Sitz in der EU vorweisen (Anforderung aus RL 2001/20/EC), andernfalls dürften/müssten betreffende klinische Prüfungen gestoppt werden. Gleiches gilt für aktuell rund 250 klinische Prüfungen, bei denen die Qualified Person für die Herstellung und Einführung von Prüfpräparaten ihren Sitz im UK hat.

Im weiteren Verlauf des Vortrags stellte Frau Prof. Sickmüller noch die europäische „Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic“ vor, in der Regelungen geschaffen sind, wie in klinischen Prüfungen mit der außergewöhnlichen Pandemie-Situation umgegangen werden kann und welche Meldepflichten hierbei gelten (substantial Amendments). Auf einen besonders brisanten Punkt, nämlich die remote Source Data Verification (rSDV), ging Frau Schwarz im letzten Vortrag des Symposiums detailliert ein. Zum korrekten Vorgehen bei der angestrebten Erprobung und Zulassung von COVID-19 Impfstoffen gibt es wiederum ein eigenes Papier, das ein großes behördenübergreifendes Gremium, die International Coalition of Medicines Regulatory Authorities, gemeinsam abgestimmt hat. Am 11. Dezember 2020 hat die EMA zudem eine virtuelle Liveübertragung geplant, bei der sich die Bevölkerung über die Entwicklung, Zulassung und Überwachung der Impfstoffe informieren kann.

Zum Abschluss hat Frau Prof. Sickmüller noch das EU-geförderte European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) vorgestellt, in dem mehr als 30 europäische Länder gemeinsam Behandlungsmöglichkeiten bewerten. Die daraus hervorgehenden evidenzbasierten Berichte („Rolling/Rapid Reviews“) sollen die Entscheidungsfindung in der Politik und die Planungen im Gesundheitswesen unterstützen. In Bezug auf COVID-19 wurden beispielweise die therapeutischen Möglichkeiten mit Remdesivir und Dexamethason gereviewt.

## Das CTR-Pilot Projekt: Ein Update

*Dr. Alexander Kainz*

Am Ende der ersten Vortragsreihe gab schließlich noch Herr Dr. Alexander Kainz, der aktuell als Cluster Head Regulatory Affairs Germany bei der Novartis Pharma GmbH tätig ist, einen Einblick in die praktische Umsetzung des CTR-Pilotprojekts. Die von ihm präsentierten Details stammten dabei aus erster Hand, denn Novartis hat als Sponsor mit 45 Studien am Pilotprojekt teilgenommen. Die Präsentation war somit auch ein sehr interessanter Erfahrungsbericht aus der Sicht eines Sponsors.

Ziel der neuen Gesetzgebung ist es, einheitliche Einreichungs- und Bewertungsverfahren für klinische Prüfungen innerhalb der EU zu bieten, bei denen Sicherheit und

Transparenz großgeschrieben werden. Die gesamte Abwicklung erfolgt dabei über das CTIS, in das auch bei internationalen Studien nur ein Dossier eingereicht werden muss und über das alle beteiligten Behörden und Ethik-kommissionen gemeinsam beraten, was zeitlich wie inhaltlich zu einheitlichen Entscheidungen führt.

Um die Umsetzbarkeit dieser Prozesse zu testen und sich hinreichend auf die neue Gesetzgebung vorzubereiten, liefen in mehreren EU-Ländern entsprechende Pilotverfahren. Frankreich war hier besonders aktiv, bereits im September 2015 startete es als erstes Land das Pilotverfahren, es nahmen alle 39 Ethikkommissionen des Landes teil und alleine in den ersten 2,5 Jahren wurden über 300 Dossiers eingereicht! In Deutschland hingegen entschieden sich nur 2/3 der Ethikkommissionen für eine Teilnahme, das PEI beteiligte sich im Gegensatz zum BfArM nicht und bis heute (nach exakt 5 Jahren Pilotprojekt) wurden erst 257 Dossiers eingereicht. Interessant ist auch die Auswahl der Ethikkommission im internationalen Vergleich – während in Deutschland strikt nach dem Geschäftsverteilungsplan entschieden wird, welche Ethikkommission für die Bewertung der eingereichten Studie zuständig ist, ist in Frankreich eine bewusste Wahl der Ethikkommission basierend auf ihrer Erfahrung und Kompetenz möglich. Ab 2016 bzw. 2017 beteiligten sich schließlich auch Spanien und Belgien am Pilotprojekt.

In Deutschland wurden bislang insgesamt 183 der eingereichten Verfahren genehmigt, davon 10 ohne Mängel, und die Anträge hatten insgesamt eine sehr gute Qualität. Die übrigen 74 Verfahren wurden abgebrochen – Gründe hierfür waren u.a. die Rücknahme des Antrags, eine Absage der vorgesehenen Ethikkommission oder zu viele Mängel, die bei der sehr knappen Frist von 12 Tagen nicht zu beantworten waren. Diese Erfahrungen machte auch Novartis: von insgesamt 45 eingereichten Studien, wurden 5 Anträge wieder zurückgezogen – anschließend fällt man automatisch in das bisherige Standardverfahren zurück, ohne neu einreichen zu müssen und hat dann sehr viel mehr Zeit, um auf den Mängelbescheid zu reagieren. Die übrigen Novartis-Studien wurden aber nahezu alle genehmigt, über die Hälfte davon sogar ganz ohne Mängel/Auflagen und im Schnitt innerhalb von nur 44 Tagen. Hier zeigt sich die deutliche Beschleunigung des Genehmigungsverfahrens.

In jedem Fall ist sicher, dass sich die Art und Weise, wie Sponsoren und CROs klinische Prüfungen einreichen werden, drastisch ändern wird. Hierfür müssen alle Beteiligten neue Prozesse aufsetzen und sich auch ein großes Stück weit überraschen lassen, denn trotz des Pilotprojektes konnte noch niemand das CTIS testen.

## Medizinprodukte

Der zweite Teil des Vormittags stand unter dem großen Thema Medizinprodukte und Cybersicherheit. Hier wurden vor allem Neuerungen relevanter Regelungen und Verordnungen vorgestellt.

### MDR (+MPDG): Aufgeschoben ist nicht aufgehoben

*Dr. Angela Graf*

Nach der kurzen Kaffeepause hielt Frau Dr. Angela Graf, Rechtsanwältin in der Kanzlei Lücker MP-Recht in Essen ihren zweigeteilten Vortrag, den sie mit „Aufgeschoben ist nicht aufgehoben“ betitelt hatte, und sprach über die Medizinprodukteverordnung (MDR) und die nationalen Maßnahmen.

Mit der Medizinprodukteverordnung (MPV) EU 2017/745, auch Medical Device Regulation (MDR), gibt es Vorgaben, die in nationales Recht überführt werden müssen. Dies wird mit dem Medizinprodukte-Durchführungsgesetz (MPDG) umgesetzt. Die Verordnung (EU 2017/745) hätte zum 26.5.2020 gelten sollen, aber da es bereits vor Corona Verzögerungen gab, hat der europäische Gesetzgeber innerhalb weniger Wochen eine Verordnung 2020/561 auf den Weg gebracht. Wesentliche Inhalte waren die Verschiebung des Geltungsbeginns der MPV um ein Jahr, sowie ein vorzeitiges Inkrafttreten des Artikels 59 der Verordnung 2017/745, der pandemiebedingte Versorgungsprobleme beispielsweise mit Masken durch Sonderzulassungen regelt.

Frau Dr. Graf erläuterte im Folgenden die Grundlagen des aktuellen Rechts durch einen Vergleich der europäischen Medizinprodukterichtlinie (MDD) mit dem deutschen Medizinproduktegesetz (MPG). Beide werden in Zukunft durch die europäische Verordnung der MDR und des aktualisierten MPDG auf nationaler Ebene abgelöst.

Die MPDG schließt verschiedene Verordnungen ein, die sich auf Medizinprodukte beziehen. Frau Dr. Graf stellte klar, dass dabei wichtig ist, dass es die MPKPV, also die Verordnung über klinische Prüfungen bei Medizinprodukten, zukünftig nicht mehr geben wird. Sie gab einen Einblick über die Strukturen des MPDG im Vergleich zum alten MPG. Allerdings ist zu beachten, dass das MPDG mit 99 Vorschriften deutlich umfangreicher wird und vor allem, dass in Kapitel 4 insgesamt 46 Vorschriften enthalten sind, die klinische Prüfungen und sonstige klinische Prüfungen umfassen. Das nationale MPDG regelt trotz europäischer MDR noch viele Aspekte. Dies liegt daran, dass es sehr viele Aufträge und Optionen gibt und v.a. Details zur Umsetzung durch die Mitglieder geregelt werden müssen. Frau Dr. Graf gab gleich einige Beispiele, wie die Gesetzeslektüre von MPDG und MDR in Zukunft parallel gelesen werden muss. Im Detail würde es so aussehen, dass immer, wenn in der MPDG ein Verweis auf die MDR erfolgt, dies dort genau nachgelesen werden muss, da hier der nationale Gesetzgeber weder interpretieren noch einfach „wiederholen“ darf.

Damit leitete Frau Dr. Graf über, worauf zukünftig in der Praxis geachtet werden muss und erläuterte dies in 4 „Hot Topics“, die sie als besonders wichtig erachtet.

Zum ersten nannte sie die gestiegenen Anforderungen an klinische Nachweise, die entweder aus der wissenschaftlichen Literatur und/oder aus dem Ergebnis klinischer

Prüfungen erfolgen können. Der Äquivalenzapproach (Nachweis der Gleichartigkeit) existiert weiter, aber die Anforderungen sind erheblich gestiegen, so dass in der Konsequenz vermehrt klinische Prüfungen nötig sein werden.

Als zweiten Hot Topic nannte Frau Dr. Graf die Begriffsbestimmungen und deren Auslegung. Wichtig ist besonders, dass zwar nicht alle neu sind, aber nun erstmals gesetzlich definiert, und somit genau berücksichtigt werden müssen.

Als dritten Hot Topic sind neue Verfahren zu nennen, die zur Verfügung stehen. Es besteht die Wahl zwischen einem dezentralen und einem zunächst optionalen koordinierten Genehmigungsverfahren.

Als letzten Hot Topic Punkt erwähnte Frau Dr. Graf das „Was ist Was“ im klinischen Umfeld. Hier verweist sie darauf, dass verschiedene Begrifflichkeiten aus dem klinischen und regulatorischen Umfeld (z.B. die Registerstudie, AWBs, Fallserie) und die Zuordnung zu MDR/MPDG zukünftig wohl noch genauer betrachtet werden müssen.

Frau Dr. Graf schloss ihren Vortrag mit dem Fazit ab, dass die Änderungen bei klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten erheblich sind. Insbesondere sieht sie Schwierigkeiten bei der Anwendung des Rechts auf die verschiedenen Fallkonstellationen im klinischen Kontext, v.a. durch die komplexen Regelungen der MDR im Zusammenspiel mit dem nationalen MPDG. Trotz Verschiebung ist der 26.5.2021 nicht mehr weit entfernt, allerdings ist die Datenbank EUDAMED, die alles steuern soll, nicht vor 2022 funktionsfähig. Die Frage wird also wieder sein, wie ab Mai 2021 alles umgesetzt werden soll.

Studien, die vor diesem Zeitpunkt eingeleitet wurden, dürfen weitergeführt werden, aber Meldeverpflichtungen müssen gemäß MDR vorgenommen werden.

## Cybersicherheit und Medizintechnik – Anspruch und Wirklichkeit

*Dr. Dina Truxius*

Die nächste Referentin war Frau Dr. Dina Truxius vom Bundesamt für Sicherheit in der Informationstechnik (BSI), eine Experte für IT-Sicherheit im Gesundheitswesen. Frau Dr. Truxius leitete ihren Vortrag mit der Nachricht ein, dass das BSI im § 85 MPDG, von dem im vorausgegangenen Vortrag bereits die Rede war, ebenfalls eine Aufgabe erhalten hat.

Frau Dr. Truxius berichtete von ihrer Arbeit am BSI mit einem Projekt, dem sogenannten ManiMed (Manipulation von Medizinprodukten). Ausgehend davon, dass Medizinprodukte (MP) oft personenbezogene Daten enthalten und es zusätzlich zu immer stärkeren Vernetzungen kommt, gleichzeitig aber die Systeme durch ihre lange Lebensdauer oft nicht auf dem aktuellen Stand und schlecht gesichert sind, muss man sich die Frage der IT-Sicherheit stellen. Im speziellen befasste sich das Projekt ManiMed damit, wie die IT-Sicherheitseigenschaften von MPs aktuell aussehen und welche Möglichkeiten es für das BSI gibt, um MPs zu untersuchen. Im Zeitraum von 2019 bis 2020 wurden 5 Geräteklassen von Produkten (Insulinpumpen, Herzschrittmacher/Defibrillatoren, Beatmungsgeräte, Patientenmonitore und Infusionspumpen) untersucht, die in den letzten 5 Jahren auf dem dt. Markt waren, und viele Schnittstellen und damit eine hohe Angriffsfläche haben. Frau Dr. Truxius

betonte, dass bei den Untersuchungen und der Zusammenarbeit mit den Herstellern viel Wert auf eine vertrauensvolle Zusammenarbeit gelegt wurde, um Verbesserungen zu erreichen. Trotz Schwierigkeiten, geeignete Produkte zu finden, die allen Kriterien entsprachen, konnten 10 Medizinprodukte und ein Managementsystem untersucht werden. Zu den Herstellern wurde enger Kontakt gehalten und am Ende des Projekts wird ein Bericht mit Beschreibungen der Schwachstellen und Mitigations-Maßnahmen erstellt und den Herstellern die Möglichkeit gegeben, Schwachstellen zu beheben. Durch ManiMed konnten Produkte, Hersteller und ihre Prozesse und auch das BSI selbst getestet werden. Zudem fand ein Austausch mit benannten Stellen statt. Die Projektergebnisse und Gutachten werden im Dezember 2020 veröffentlicht. Frau Dr. Truxius beendete ihren Vortrag mit einer Zusammenfassung ihrer Erfahrungen aus dem ManiMed Projekt und der Aufforderung, die IT-Sicherheit von Produkten in einem kontinuierlichen Prozess zu überprüfen. Die IT-Security als „best practice“ muss gelebt werden, z.B. sollten Ansprechpartner und Zuständigkeiten definiert werden, damit eine gute Zusammenarbeit aller Beteiligten möglich ist. Schlussendlich ist eine Harmonisierung von Ideen und Empfehlungen auf internationaler Ebene wünschenswert.

## **Personalisierte Medizin: Klinische Forschung mit Companion Diagnostics**

### *Prof. Dr. Heike Wachenhausen*

Die letzte Rednerin des Vormittagsprogramms, die Rechtsanwältin Frau Prof. Dr. Heike Wachenhausen, berichtete über den Stand der In-Vitro Diagnostic Regulation (IVDR), und die Entwicklung von Companion Diagnostics. In ihrem Vortrag ging sie auf den aktuellen regulatorischen Rahmen, zukünftige Regelungen wie Leistungsstudien nach VO 2017/746, die Klinische Prüfung nach VO Nr. 536/2014 und Leistungsstudien nach MPDG ein.

Neben der MDR gibt es die alte IVDR, die erst zum 26.5.2022 durch eine europäische Verordnung abgelöst werden soll, wobei es auch hier zu einer Verschiebung kommen kann.

Die aktuelle nationale Gesetzeslage beinhaltet verschiedene Verordnungen, wobei das MPG sowohl Medizinprodukte als auch in-vitro Diagnostika (IVD) erfasst. Wie im vorausgegangenen Vortrag von Frau Dr. Graf bereits erläutert, wird das MPG auf nationaler Ebene durch das MPDG abgelöst. Daraus ergibt sich ein Anpassungsbedarf für die medizinprodukterechtlichen Rechtsverordnungen.

Auf nationaler Ebene gelten besondere Regelungen für IVD mit Leistungsstudien, die zukünftig in Art. 3 des Medizinprodukte-EU-Anpassungsgesetzes (MPEUAnpG) geregelt werden. Für therapiebegleitende Diagnostika wird es Sonderregelungen geben, wenn es um die Zuständigkeiten geht. Denjenigen, die sich mit den Übergangsvorschriften genauer befassen müssen, empfahl Frau Prof. Wachenhausen den neuen § 100 im MPDG nachzulesen.

Im zweiten Teil ihres Vortrags ging Frau Prof. Wachenhausen auf das sehr interessante Gebiet der Entwicklung von Companion Diagnostics ein, also Begleitdiagnostika oder therapiebegleitende Diagnostika, die im Zusammenhang mit

einer Wirkstofftherapie entwickelt und vor oder begleitend zur Therapieentscheidung eingesetzt werden.

Bislang sind Companion Diagnostics gesetzlich nicht definiert, lediglich § 3 Nr. 4 MPG definiert ein In-vitro-Diagnostikum (IVD). In dieser Definition fehlt aktuell jedoch ein Bezug zur Wirkstofftherapie. Geeignete Daten für IVD können aktuell durch eine Leistungsbewertung gemäß § 19 Abs. 2 MPG oder aus der wissenschaftlichen Literatur erlangt werden. Aktuell sind Leistungsbewertungsprüfungen eines IVD im § 24 MPG geregelt. Die zustimmenden Bewertungen durch eine Ethikkommission und Bundesoberbehörde (BOB), ein Evaluierungsplan etc. sind auch hier nötig.

Frau Prof. Wachenhausen ging dann noch auf die Herausforderungen bei der parallelen Entwicklung von Companion Diagnostics und Arzneimitteln ein. Beispielsweise können PEI und BfArM zuständig sein, sowohl das MPG als auch das AMG finden Anwendung – wobei hier die gesetzliche Verknüpfung fehlt, und nicht zuletzt sind eine Leistungsbewertungsprüfung und die Bewertung in einer klinischen Prüfung notwendig. Zusätzlich stellt sich auch die Frage, ob es zwei getrennte oder ein gemeinsames Studienprotokoll geben soll.

Die gute Nachricht ist, dass es über die Verordnung (EU) 2017/746 eine Definition für Companion Diagnostics (therapiebegleitendes Diagnostikum) gibt, die ein Produkt definiert, das für die sichere und wirksame Verwendung eines dazugehörigen Arzneimittels wesentlich ist. In diesem Zusammenhang wies Frau Prof. Wachenhausen auch auf aktuelle neue Klassifizierungsregeln für IVD hin (MDCG-Guidance on Classification Rules for in vitro Diagnostic Medical Devices und der Regulation (EU) 2017/746 (Nov. 2020).

Die Leistungsbewertungsstudie wird Leistungsstudie heißen (IVDR) und bezieht sich hauptsächlich auf IVD. Grundsätzlich gibt es keine Besonderheiten für diese Studien mit Companion Diagnostics.

Frau Prof. Wachenhausen ging dann am Ende ihres Vortrags noch auf die zukünftigen Regelungen für Leistungsstudien nach dem MPDG ein, die auch therapiebegleitende Diagnostika einbeziehen. Dies wird im § 31 a geregelt sein, mit dem man sich dann also genau beschäftigen muss. Einen Spezialfall, nämlich die Verwendung von Restproben (also Restmaterial menschlicher Körpersubstanzen aus einer medizinisch indizierten Entnahme) regelt § 31b über ein erleichtertes Verfahren per Anzeige. Zu beachten seien die Datenschutzerfordernungen.

Frau Prof. Wachenhausen konnte in ihrem Fazit positiv herausstellen, dass die IVDR die Entwicklung von Companion Diagnostics aufgegriffen hat, dass neue Studiendesigns eine schnellere und gezieltere Überprüfung der Wirksamkeit von Therapeutika ermöglichen und dass der Gesetzgeber für bestimmte Produkte Schnittstellen zwischen Leistungsstudien und klinischen Prüfungen hergestellt hat. Allerdings gab es dennoch einige Punkte, die negativ bewertet wurden, beispielsweise, dass gemeinsame regulatorische Festlegungen noch immer nicht absehbar oder geplant sind, und dass komplexere Studiendesigns zu noch größerem Abstimmungsaufwand mit den Behörden führen.

## Innovationen

Nach einer Mittagspause abseits des Computers fanden sich alle Teilnehmer schließlich zum zweiten Teil des Symposiums ein. Die drei Vorträge der ersten Nachmittagssitzung befassten sich mit brandaktuellen und innovativen Entwicklungen in der Impfstoff- und Arzneimittelforschung.

### Impfstoffe in der klinischen Forschung – in schnellen Schritten zur Zulassung

*Prof. Dr. Marylyn Addo*

Frau Prof. Addo ist Leiterin der Sektion Infektiologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und wurde für ihre Forschung an einem Corona-Impfstoff vor kurzem als Medizinerin des Jahres 2020 in Deutschland ausgezeichnet. In ihrem Vortrag berichtete sie vom Stand der Dinge bei der Entwicklung eines Corona-Impfstoffes aus erster Hand, denn sie nimmt mit ihrem Team gleich an zwei Corona-Impfstoffstudien teil.

Am Tag vor dem Symposium hat Deutschland die historisch traurige Marke von einer Million Corona-Infizierten passiert. Ein wirksamer und sicherer Impfstoff wird daher herbeigesehnt – doch ist er „Rettung oder Illusion“ (Der Spiegel)? Frau Prof. Addo selbst gibt der Impfstoffentwicklung lieber den Untertitel „Fast and Furious 10“, denn tatsächlich verlief die Suche nach einem Impfstoff von Beginn an in bislang nie dagewesener Geschwindigkeit, ohne dabei Kompromisse bei der Sicherheit einzugehen. Welche Faktoren hier eine Rolle spielten: Innerhalb von Tagen stand die Sequenz des Corona-Virus zur Verfügung, besonders RNA-Impfstoffe können schnell hergestellt werden, es gab eine frühe Finanzierung, die regulatorischen Behörden begleiten die Studien intensiv (Beratung/Rolling Review) und es gab enorm viele freiwillige Probanden.

Sehr übersichtlich hat Prof. Addo schließlich zusammengefasst, welche Technologien es gibt und wo diese jeweils gerade in der Erprobung stehen. Als Antigen für die Impfungen dient in der Regel das ganze Spikeprotein des Virus oder die Receptor Binding Domain des Spikes. Mit diesen Antigenen werden nun überwiegend zwei Impfstrategien verfolgt: Strategie 1 sind die RNA-basierten Impfstoffe, bei denen die für das Antigen kodierende Sequenz als Lipid-Nanopartikel in die Muskelzellen eingebracht wird, welche das Antigen anschließend selbst produzieren. Strategie 2 sind die viralen Vektor-Vakzine, darunter vor allem die nicht-replizierenden (z.B. auf Basis von Schimpansen-Adenoviren), die für den Menschen nicht pathogen sind, jedoch das für das Antigen kodierende Erbgutstück in die Muskelzellen des Geimpften einbringen können. Andere Ansätze, z.B. Impfstoffe mit inaktivierten Corona-Viren oder Protein-Untereinheiten, werden in vergleichsweise nur geringer Zahl verfolgt. Von über 200 Impfstoffkandidaten befinden sich aktuell 48 in der klinischen Erprobung, 11 hiervon bereits in der Phase III und die ersten haben bereits klinische Daten publiziert, nämlich BioNTech/Pfizer und Moderna (RNA-Impfstoffe) sowie AstraZeneca (Vektor-Impfstoff).

Besonders zur Studie von BioNTech/Pfizer hatte Frau Prof. Addo viel zu erzählen, da sie die Studie selbst als Prüferin an ihrem Zentrum durchführt. BioNTech hatte anfangs 20 Kandidaten für einen mRNA-Impfstoff, von denen nach der Präklinik vier

als Lipid-Nanopartikel in die weitere Erprobung gingen – dabei haben sich letztlich zwei Kandidaten herauskristallisiert (kodierend für das ganze Spikeprotein bzw. die Receptor Binding Domain). Die für das Spikeprotein kodierende RNA wurde schließlich als „Lead Candidate“ bis in die Phase III weiterverfolgt. Wie die Studienergebnisse zeigen, wurden bei über 43.000 Probanden, die zu gleichen Teilen entweder den Impfstoff oder ein Placebo erhalten haben, zwischenzeitlich 170 COVID-19-Erkrankungen festgestellt, davon 162 im Placebo-Arm, was auf einen 95%igen Schutz hinweist. Gleichzeitig gab es kaum Grad 3 Nebenwirkungen (nennenswert sind lediglich Fatigue und Kopfschmerzen bei gut 2% der Geimpften), keine davon schwerwiegend. Die Moderna-Studie hat ein absolut vergleichbares Design und vermeldet ebenso gute Ergebnisse; beide Impfstoffe sind also erfreulich wirksam und verlässlich und mit 15 – 20 € pro Dosis vergleichbar teuer. Ein Unterschied zeigt sich aber bei der Langzeithaltbarkeit. Während die Lagerung des Moderna-Impfstoffes bei -20°C möglich ist, benötigt der BioNTech/Pfizer-Impfstoff -70°C. Lagerbedingungen, die bei weitem nicht in allen Praxen gegeben sind. Da eine Zulassung noch im Dezember 2020 realistisch ist, werden bereits flächendeckend Impfzentren mit entsprechender Ausstattung errichtet und die Ständige Impfkommission verfasst entsprechende Positionspapiere zur Verteilung der Impfstoffe auf das medizinische Personal und die besonders vulnerablen Patienten. Wichtig ist nun, dass Aufklärungskampagnen folgen, damit die Bevölkerung die bislang verbreitete Impfskepsis ablegt.

Auch der Impfstoff von AstraZeneca zeigt vielversprechende Ergebnisse und sicher werden noch weitere gute Kandidaten folgen. Darunter hoffentlich auch der Pockenbasierte Impfstoff-Kandidat des DZIF und der IDT Biologika GmbH, der seit kurzem in einer IIT unter der Federführung von Frau Prof. Addo (und gefördert vom Bundesforschungsministerium) erprobt wird. Diese Art Impfstoff wurde ursprünglich für MERS entwickelt und konnte schnell an das Corona-Virus angepasst werden. Die Studie startete am 07.10.2020 mit der ersten Impfung (Phase I) und mittlerweile wurden alle Probanden der ersten Dosisgruppe geimpft, bei gleichzeitig nur moderaten Nebenwirkungen, die völlig typisch für Impfungen sind. Die Phase II als multizentrische Studie wird bereits vorbereitet und soll noch in diesem Jahr starten.

## Innovationen in der Arzneimittelentwicklung – bio, digital und virtuell

*Dr. Matthias Klüglich*

Herr Dr. Klüglich, Directeur Recherche Clinique bei Boehringer Ingelheim France, gab in seinem Vortrag einen sehr informativen Überblick über aktuelle Innovationen in der Arzneimittelentwicklung. Wir haben bereits viele enorm wichtige Innovationen miterlebt, wie beispielsweise CAR-T-Zell- oder Gentherapien, Gewebepatches aus pluripotenten Stammzellen sowie Libraries für alle Arten von Molekülen. Und auch die aktuelle Entwicklung eines Impfstoffes gegen COVID-19 reiht sich hier ein, denn dabei wurden in rasanter Geschwindigkeit und in globaler Zusammenarbeit beeindruckende Ergebnisse erzielt. Dennoch ist weiterhin viel Spielraum für Entwicklungen – und auch nicht jede Hoffnung hat sich bisher erfüllt. Beispielsweise gibt es bis heute keinen Impfstoff gegen AIDS, obwohl seit den Achtzigerjahren daran geforscht wird. Tierversuche sind weiterhin unverzichtbar, prädiktive Biomarker/Metaboliten für

zahlreiche Indikationen werden weiterhin gesucht und nach wie vor verschlingen viele klinische Entwicklungsprogramme Milliarden. Innovationen können also (noch) nicht jeden Bereich revolutionieren, doch gerade die Kostenfrage ist ein Thema, das uns alle beschäftigt. Wie kann man nun durch Innovationen künftig Zeit und Geld sparen und gleichzeitig den so wichtigen, bestmöglichen Fortschritt für die Patienten erreichen?

Ein wichtiger Aspekt sind sicher weiterhin die Biologicals, aber besonders relevant sind aktuell vor allem die digitalen Entwicklungen wie z.B. künstliche Intelligenz, Telemedizin, Wearables (die digitale Biomarker liefern) und digitale Patientenakten – idealerweise in Form von disruptiven Innovationen anstelle der bisherigen schrittweisen Innovationen. Auch die EMA begrüßt und fördert die Entwicklungen zum Einsatz von künstlicher Intelligenz in der Medizin und es gibt bereits zahlreiche Forschungs- und Entwicklungsprojekte, in denen Pharmafirmen und CROs mit Google, Microsoft o.ä. entsprechend kooperieren, mit dem gemeinsamen Ziel, klinische Entwicklungs- und Prüfprogramme von der Präklinik an bei Design, Rekrutierung und Durchführung zu optimieren. Hierbei ist vor allem auch der „digitale Patient“ von Interesse, also eine auf historischen Daten („Real World Data“) basierende, simulierte Weiterentwicklung des echten Patienten. Dabei geht es nicht darum, dass künftige Studien rein mit digitalen Patienten durchgeführt werden – vielmehr soll durch die Ergänzung mit digitalen Patienten (Hybridmodelle) eine wirksame Senkung der Fallzahl erreicht werden, was besonders in pädiatrischen Studien relevant ist.

Und auch in der Durchführung von klinischen Prüfungen bringt die digitale Technologie viele Neuerungen und Erleichterungen mit sich – so können beispielsweise dezentralisiert durch virtuelle Visiten/Telemedizin, Home Nursing oder die Anwendung von Apps Vor-Ort-Studienvisiten im Prüfzentrum teilweise ersetzt werden. Hierdurch eröffnen sich oft neue innovative Lösungswege – am Ende einer klinischen Erprobung steht dann womöglich eine neue, vielschichtige „Therapeutic Solution“ mit einer Kombination von pharmakologischer Therapie und verschreibungspflichtiger App.

Und zuletzt bleibt auch das allgemeine Design klinischer Prüfungen von neuen Ideen und Konzepten nicht unberührt, so gibt es mittlerweile vermehrt Plattform-Studien („Hop-on Hop-off“) sowie Basket- oder Umbrella-Studien im onkologischen Bereich. Wir können uns also noch auf viele spannende Innovationen und Entwicklungen in den nächsten Jahren und Jahrzehnten freuen.

## Real World Evidence in pivotalen Studien – geht das?

*Dr. Stephan Parche*

Herr Dr. Parche, Director Clinical Operations bei der MorphoSys AG, hat mit einem hochinteressanten Beispiel aus seinem Unternehmen aufgezeigt, was bei pivotalen Studien in Spezialfällen mit „Digital Records“ und „Real World Data“ (die nicht aus dem künstlichen Konstrukt der klinischen Forschung kommen) alles möglich ist.

Die klassische pivotale Studie baut auf ein bewährtes Design: randomisiert, kontrolliert mit einer Screeningphase und einer anschließenden Randomisierung in den Prüf- oder Kontrollarm. Die von MorphoSys in 2016 gestartete, einarmige Phase II-Studie L-MIND

bietet all das nicht, avancierte im Verlauf aber dennoch zu einer pivotalen Studie. Wie war das möglich?

L-MIND war ursprünglich als „Signal-Seeking-Studie“ geplant, in der erstmals die Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombination aus Tafasitamab und Lenalidomid untersucht werden sollte. Eingeschlossen wurden Patienten mit B-Zell-Lymphom (DLBCL), die bereits eine Erstlinientherapie erhalten hatten, jedoch nicht auf die Behandlung ansprachen oder rückfällig wurden. Lenalidomid steigert die Proliferation der Effektorzellen und Tafasitamab steigert deren Bindekapazität; die Kombination ließ deshalb auf einen hocheffizienten, über eine Synergie hinausgehenden Effekt hoffen. Bereits frühzeitig in der laufenden Studie, als die Daten von 81 Patienten eine überragende Complete Response von 60% zeigten, wurden die Ergebnisse der FDA vorgelegt. Diese stimmte einem Fast-Track-Approval zu und vergab eine Breakthrough Designation, allerdings wurde bemängelt, dass es neben der Kombinationstherapie keine Vergleichsarme mit der Einzelverabreichung von Tafasitamab bzw. Lenalidomid gab. Den Vorschlag seitens MorphoSys, publizierte Daten zu Lenalidomid zu verwenden, hat die FDA abgelehnt mit der Begründung, dass Patient Level Data erwartet werden. Die Wirksamkeit von Lenalidomid alleine ist im Vergleich aber zu gering, weshalb die nachträgliche Ergänzung eines entsprechenden Kontrollarms ethisch nicht vertretbar gewesen wäre. Doch dann kam die Idee auf, retrospektiv einen künstlichen 2. Arm zu „basteln“; diese künstliche einarmige Vergleichsstudie erhielt schließlich den Namen RE-MIND und von der Protokollentwicklung bis zur Submission verging nur ein Jahr!

Dass RE-MIND kein einfaches Unterfangen ist, war sofort klar, also wurden anfangs sehr viele Datenquellen in Betracht gezogen, die, sofern grundsätzlich geeignet, per Datenmapping in ein einheitliches „Common Data Model“ überführt und für die Auswertung zum anschließenden Vergleich mit den L-MIND-Daten weiter prozessiert wurden. Die erhaltenen Daten stammten ausschließlich aus Europa und den USA, wo auch L-MIND durchgeführt wurde, um einen Bias zu vermeiden; und obwohl Lenalidomid nicht für die Indikation zugelassen ist, gab es aufgrund von Off-Label-Use genug Daten. Die Daten stammten letztlich ausschließlich aus Kliniken, da kommerzielle Datenbanken keine ausreichend komplexen Daten bieten konnten. Die Daten wurden zunächst gesammelt und schließlich in Hinblick auf die Auswertung/Vergleichbarkeit harmonisiert („Data Lake“). Anschließend wurden Patienten mit vergleichbaren Daten (u.a. gleiche Baseline-Characteristics) zusammengeführt, ohne dabei auf die Disease Response zu achten – dieses „Nearest Neighbour Matching“ gelang letztlich für 76 Patienten aus L-MIND und RE-MIND. Wie erhofft zeigte sich bei der Auswertung ein deutlicher Unterschied gegenüber der Monotherapie, v.a. in der Complete Response.

Im Juli dieses Jahres hat MorphoSys schließlich die Zulassung für Tafasitamab (Anwendung in Kombination mit Lenalidomid) in den USA erhalten. An diesem sehr erfolgreichen Beispiel zeigt sich, dass es möglich ist, Datenlücken in klinischen Prüfungen durch einen künstlichen Arm zu schließen – auch wenn Studien natürlich nicht von vorneherein so konzipiert werden sollten, wie Herr Dr. Parche anmerkte.

## Good Practices

Der zweite Teil der Nachmittagssitzung war dem Thema Good Practices gewidmet. Unter anderem bekamen die Zuhörer einen Einblick in die EMA und aktuelle Themen der BfArM sowie neues von GCP zu hören.

### EMA for Beginners

*Dr. Ulrich Granzer*

Dr. Ulrich Granzer, von Granzer Regulatory Consulting & Services und Vorstand der deutschen Regulatory Affairs Gruppe, bestritt den nächsten Vortrag. Aufgrund seiner Erfahrung mit mehr als 200 europäischen und mehr als 100 globalen Registrierungsprojekten konnte Herr Dr. Granzer einen sehr interessanten Einblick in Struktur und Aufgaben der European Medicines Agency (EMA) geben, welche die Hauptzulassungsbehörde der EU mit neuem Sitz in Amsterdam ist.

Herr Dr. Granzer stellte die Behörde vor, die selbst ein regulatorisches, neutrales Gremium darstellt, welches aber die Notwendigkeit von Arzneimitteln, z.B. Antibiotika, herausstellen kann und für die Entwicklung von Orphan Drugs oder Arzneimitteln für Kinder zuständig ist.

In die EMA integriert ist eine Vielzahl von Committees, welche von Mitgliedern der 27 einzelnen zugehörigen Staaten besetzt sind. Das bekannteste und wichtigste Committee ist wohl das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), da es für die Zulassung von Arzneimitteln beim Menschen zuständig ist. Insbesondere sollte noch das Paediatric Committee (PDCO) erwähnt werden, das für Bewertungen von pädiatrischen Entwicklungsplänen (PIP) zuständig ist und dafür auch ein Approval aussprechen kann.

Herr Dr. Granzer zeichnete das Bild von der EMA, die für die Administration und Infrastruktur der Arzneimittelzulassung zuständig ist und damit einen Rahmen für die Committees gibt, welche für die eigentliche Bewertungsarbeit durch die Mitglieder der nationalen Behörden verantwortlich sind.

Mit der Scientific Advice Working Party (SAWP) wurde ein weiteres bekanntes Gremium vorgestellt, welches wissenschaftliche Beratung erteilt. Solche Beratungen werden über Briefing Books beantragt, worauf schriftliche Stellungnahmen und gegebenenfalls ein Treffen erfolgen.

Dr. Granzer ging noch etwas näher auf verschiedene Working Parties ein, welche für bestimmte Fachgebiete zuständig sind und Guidelines entwickeln, wobei hier ebenfalls Mitarbeiter der nationalen Zulassungsbehörden beteiligt sind. Zusätzlich gibt es noch externe Experten in Advisory Groups, die bei Zulassungen als Experten hinzugezogen werden.

Zum Schluss seines Vortrags fasste Dr. Granzer noch das zentrale Zulassungsverfahren zusammen, welches in der Regulation 726/2004 festgelegt ist. In Kürze dargestellt wird ein Antrag eingereicht, woraufhin vom CHMP ein sogenannter Rapporteur und Co-Rapporteur bestellt werden. Der CHMP bewertet den Antrag dann im Folgenden in einem Report mit Hilfe von Fragen. In einem CHMP Meeting wird

anschließend entschieden, ob alle Fragen durch den Antragsteller beantwortet sind oder noch weitere dazukommen, worauf es dann entweder zu einer Opinion oder einem Hearing mit Rückfragen kommt. Der gesamte Prozess soll nicht länger als 7 Monate (210 Tage) bei der Behörde dauern. Bei positiver Opinion geht der Antrag nochmals an ein Committee. Letztendlich kommt es zum Entwurf einer Entscheidung, der den Mitgliedstaaten und dem Marketing Authorization Holder (MAH) zugeleitet wird. Schlussendlich wird innerhalb von etwa 67 Tagen das finale Ergebnis, die Binding Commission Decision, bekannt gegeben. Hier wurde Dr. Granzer aktuell und erklärte, dass dieser letzte Prozess derzeit in Bezug auf COVID-19 auf zwei Tage verkürzt werden konnte.

Die nachfolgende Einschätzung von Dr. Granzer, die er erfreulicherweise als Antwort auf einige Fragen zur Zulassungssituation der COVID-19-Impfstoffe abgeben konnte, war ein absolutes Highlight des Vortrags, was der großen Expertise des Redners und seinen aktuellen Einblicken geschuldet war. Dr. Granzer sprach davon, dass es die Idee sei, dass eine gleichzeitige Zulassung in USA und EU stattfinden soll. Beide Behörden haben bereits seit März sehr eng zusammengearbeitet, haben gleiche Unterlagen vorliegen und spielen 1:1 Informationen zurück. Wahrscheinlich kann es zum ersten Mal zu einer gleichzeitigen Zulassung kommen.

Interessant ist auch Herr Dr. Granzers Einschätzung, dass sich die Erfahrungswerte, die sich aus der COVID-19-Situation ergeben haben, auch auf andere Erkrankungen übertragen lassen können. Durch eine Einbeziehung der Behörden bei der Impfstoffentwicklung (hier die mRNA-Impfstoffe) von Anfang an war ein schnelles Zulassungsverfahren bei der EMA und der FDA möglich. Interessant ist durchaus, noch zu erwähnen, dass zum Wohl der Patienten und deren Sicherheit von Anfang an geplant wurde, sehr große Studien mit vielen Probanden (mehr als 40.000 insgesamt/Studie) durchzuführen. Auf diese Weise konnten Nebenwirkungen sehr gut charakterisiert werden und auch gute Wirksamkeitsnachweise erfolgen.

Es besteht die Hoffnung, dass diese Vorgehensweise vielleicht auch auf andere zukünftige Verfahren übertragen werden könnte.

## **Aktuelle BfArM Themen**

### *PD Dr. Thomas Sudhop*

Der nächste Referent war den meisten Symposiumsteilnehmern bereits durch seine Vorträge in vergangenen Jahren bekannt. PD Dr. Thomas Sudhop, Direktor der Division Informationstechnologie und Clinical Trials beim BfArM, gab einen Überblick über aktuelle Themen des BfArM mit besonderen Schwerpunkten auf Entwicklung, Wandel und Digitalisierung, sowie die Herausforderungen durch die COVID-19-Pandemie und den Brexit.

Die bereits im letzten Jahr angekündigte Digitalisierung beim BfArM ging schneller vonstatten als gedacht. Der Grund war die dieses Jahr erfolgte überraschende Eingliederung des DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) in das BfArM mit Dienstsitz Köln, die zum 26.5.2020 erfolgte.

Dr. Sudhop gab zunächst einen Überblick über das 50 Jahre alte DIMDI, ursprünglich ein Datenbankanbieter, der auch hochwertige Informationen für alle Bereiche des Gesundheitswesens zur Verfügung stellt, Herausgeber amtlicher medizinischer Klassifikationen wie z.B. ICD10 ist und medizinische Terminologien, Thesauri, Nomenklaturen und Kataloge pflegt. Mit der Eingliederung kamen 135 neue Kollegen sowie neue Aufgaben auf das BfArM zu. Verschiedene Bereiche des DIMDI wurden in zusätzliche Stabsstellen und bereits existierende Abteilungen integriert. Die Abteilung 10 für Informationstechnik und klinische Prüfung, unter Leitung von Dr. Sudhop, wurde neu geschaffen und führte die Mitarbeiter für Informationstechnologie des alten DIMDI und des BfArM zusammen.

Dr. Sudhop ging dann in seinem Vortrag noch auf Empfehlungen der BOB zu NIS/AWB/PASS ein, deren finalisierte Fassung am 19.12.2019 publiziert wurde. Aktuelle Probleme haben sich ergeben, weil eine Publikation zu AWBs erschienen ist, in der diese sehr kritisch bewertet werden. Es gab eine Empfehlung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDA), nicht an AWBs teilzunehmen, was in der Folge auch einen Rückgang an der Teilnahmebereitschaft für NIS nach sich zog. Die Problematik wirkt sich nun auch auf die regulatorisch vorgesehenen NIS-PASS, die für die Untersuchung von Sicherheitsdaten gedacht sind, aus.

Auch in diesem Vortrag wurde das Thema COVID-19 aufgegriffen, denn die COVID-19-Pandemie hat auch die Durchführung laufender klinischer Prüfungen beeinträchtigt. Es kam zu einer Vielzahl an Änderungsanzeigen in diesem Kontext. Es wurden 33 klinische Prüfungen im Kontext mit COVID-19 genehmigt und zusätzlich fand eine große Zahl weiterer Beratungen statt. Das BfArM verzichtete auf Gebühren, wenn COVID-19 relevante Arzneimittel betroffen waren. Unter der Mitarbeit des BfArM wurde ein Guidance-Dokument der EU-Kommission zum Management klinischer Prüfungen während der COVID-19-Pandemie und vom BfArM auch eine eigene Seite für klinische Prüfungen in der Pandemie mit Links zu entsprechenden Dokumenten erstellt. Dr. Sudhop verwies hier auf den folgenden Vortrag von Frau Schwarz.

Erleichterung gab es für klinische Prüfungen und Arzneimittelhärtefallprogramme durch die MedBVS, die Verordnung zur Sicherstellung der Versorgung der Bevölkerung mit Produkten des medizinischen Bedarfs. Für die BOB war die 30-Tagefrist bei Genehmigungsverfahren nicht mehr implizit, ebenso die 20-Tagefrist bei Änderungsanzeigen gem. § 10 Abs. 1 GCP-V. Durch die MedBVS erhielt das BfArM eine Ermächtigung, bei bestimmten Genehmigungen nach Ermessen zu handeln. Allen bekannt in diesem Zusammenhang ist wahrscheinlich die Härtefallzulassung von Remdesivir. Zusätzlich kann eine Mitberatung der beteiligten Ethikkommissionen entfallen, damit es zu keinerlei zeitlicher Verzögerung kommt.

Aus Sicht des BVMA wäre es wünschenswert, wenn für mehr Studien der Fernzugriff auf Quelldaten möglich wäre. Dr. Sudhop erklärte, dass das BfArM sich hier aber an der europäisch abgestimmten Position orientiert. Der Fokus liegt auf COVID-19-Studien und Entwicklungsprojekten in lebensbedrohlichen Indikationen, die kurz vor der Zulassung stehen. Ausschlaggebend ist die Erfahrung von Ethikkommissionen, die zeigt, dass viele remote Source Data Verification Verfahren (rSDV) technisch noch nicht hinreichend vor Datenlecks geschützt sind. Es besteht also weiterhin eher Zurückhaltung in Bezug auf rSDV. Auch ein non-substantial Amendment für die Umstellung auf rSDV wird aus Sicht der BOB und des Arbeitskreises medizinischer

Ethikkommissionen noch nicht als ausreichend angesehen, da die Rechte der Prüfungsteilnehmer relevant berührt sein können.

Zum Schluss seines Vortrags kam Dr. Sudhop auf die Auswirkungen des Brexit auf klinische Prüfungen zu sprechen und berichtete, dass immer noch fast 300 Sponsoren/gesetzliche Vertreter mit Sitz in UK gemeldet sind. Allerdings ist es erst möglich einen gesetzlichen Vertreter einzugeben, wenn UK tatsächlich nicht mehr Mitgliedstaat ist und da geht man derzeit vom 1.1.2021 aus.

Einen kurzen Exkurs gab es noch zum CTIS (Clinical Trials Information System). Das Audit ist gestartet, und es wird davon ausgegangen, dass der Auditbericht in Q2/2021 der EMA vorgelegt werden kann. Wahrscheinlich im kommt es dann in Q2/Q3 2021 zur Publikation der Datenbank-Readiness, so dass für Ende 2021 vom „Go live“ ausgegangen wird. Große Verschiebungen werden nicht mehr erwartet.

## ICH Update & GCP Hot Topics

### *Gabriele Schwarz*

Frau Gabriele Schwarz, die seit 2001 beim BfArM arbeitet, war die letzte Rednerin des diesjährigen Symposiums, auf dem sie nun schon traditionell zum Thema ICH Update und GCP Hot Topics berichtet.

Sie leitete ihren Vortrag damit ein, dass eine Vielfalt von Neuerungen vorliegen: Erneuerung der GCP Leitlinie ICH E6(R3), Q&A auf der EMA Webpage und Erläuterungen zu rSDV.

Als aktives Mitglied der Expertengruppe arbeitet Frau Schwarz als Deputy Regulatory Chair an den „GCP Renovations“ der ICH E6(R3) Guideline mit und konnte somit aus erster Hand über die Fortschritte berichten. Die Expertenarbeitsgruppe arbeitet bereits seit September 2019 an einer kompletten Überarbeitung und Neustrukturierung der Leitlinie. Demnach soll ein übergeordnetes Papier mit den entscheidenden Grundsätzen erstellt werden. Der Annex 1 wird das ersetzen, was momentan in der GCP Leitlinie steht. Aufgrund der noch laufenden Diskussion wollte Frau Schwarz auf den Annex 2 & 3 noch nicht eingehen.

Als Auslöser für die umfassenden Erneuerungen der GCP Leitlinie nannte Frau Schwarz die vielen Innovationen im Bereich der klinischen Studien, beispielsweise die zunehmende Vielfalt an neuen Studiendesigns (z.B. Umbrella-Trials, Basket-Trials, Large Simple Trials usw.), wie sie auch schon in vorangegangenen Vorträgen genannt wurden. Ebenso spielten die Vielfalt an unterschiedlichen Datenquellen, die zunehmende Nutzung von modernen Technologien (Apps auf Mobiltelefonen) und die Digitalisierung eine treibende Rolle. Bei den Neuerungen sollen auch existierende Standards neu definiert werden (z.B. im Datenmanagement, Monitoring, Essential Documents). Medizinprodukte wurden aber explizit aus dieser Leitlinie ausgenommen, der Geltungsbereich bezieht sich nur auf interventionelle Studien mit Arzneimitteln.

Frau Schwarz stellte heraus, dass die Ziele von GCP selbstverständlich erhalten bleiben. Rechte und Sicherheit der Patienten, Datenqualität und Integrität der Studienergebnisse bleiben Schlüsselemente. Das Risk-based Quality Management wird weiter gefestigt.

Neu ist, dass Patientenvertreter und Vertreter akademischer Forscher sowie regulatorische Vertreter in die Entwicklung der Leitlinie eingebunden werden sollen.

Der bisherige Zeitplan mit Unterzeichnung der technischen Dokumente (principles and objectives/Annex 1) im Dezember 2021 bezeichnet Frau Schwarz als sehr ehrgeizig, betonte aber, es werde trotz COVID-19 intensiv an den Neuerungen gearbeitet.

Als weiteren Punkt ging die Referentin kurz mit einem Beispiel auf die Homepage für Fragen und Antworten (Q&A) der GCP Inspectors Working Group (IWG) ein. Hier werden Meinungen und Positionen nach intensiver Beratung und Review geteilt und veröffentlicht.

Als drittes und letztes Thema sprach Frau Schwarz über rSDV, was bisher nicht in der aktuellen Leitlinie ICH GCP E6(R2) verankert ist. Die Referentin betonte, dass sich dieses Thema auch auf andere Bereiche mit remote-Techniken, wie Monitoring, Audits, Inspektionen übertragen lässt. Aspekte, die hier immer besonders im Blick stehen müssen, sind sensible Patientendaten und der Datenschutz. Hier kam wieder das alles übergreifende Thema, die COVID-19-Pandemie ins Spiel, aufgrund derer die EU ein Guidance Dokument zum Management Klinischer Studien während der Pandemie erstellt hat. rSDV ist darin ausnahmsweise für COVID-19 Studien und Studien zu schwerwiegenden lebensbedrohenden Erkrankungen erlaubt, mit der Beschränkung auf Wirksamkeitsendpunkte und wichtige Sicherheitsdaten. In den Quelldaten müssen Daten, die unter Data Privacy fallen, unkenntlich gemacht sein. Das BfArM hat hier noch eine Handreichung speziell zu Änderungsanträgen erarbeitet. Herausforderungen der rSDV sind Kapazitäten an Studienzentren, Prozess- und Qualitätskontrollen, sowie Kontrolle über Informations- und Kommunikationstechnologien. Auch Cybersecurity und Umgang mit geschützten Daten wurde kurz angesprochen. Insgesamt müssen noch klare Regularien definiert werden.

Mit diesem Thema wurde der Kreis geschlossen und die Vortragsreihe des diesjährigen Symposiums abgeschlossen. Eine kleine Diskussionsrunde, speziell zu den Themen der letzten beiden Vorträge schloss sich noch an.

Gegen 18 Uhr beendete Herr Krauss das Symposium mit leichter Verspätung – diese Extrazeit konnten sich alle Teilnehmer aber problemlos leisten, da beim diesjährigen Symposium niemand mehr die Heimreise vor sich hatte.

Wir alle hoffen sehr, dass das 29. BVMA Symposium am 26. November 2021 dann wieder ganz wie gewohnt im Arabella Sheraton in München stattfinden kann. Bleiben Sie alle gesund!