

Bericht aus der Konsultationsgruppe
„Klinische Studien mit Arzneimitteln“
vom 23. Juni 2022

Thomas Sudhop

Einblick in die nationale Datenbank PANDA

- PANDA: Parallele nationale Datenbank zur gemeinsamen Bearbeitung von CTAs gemäß CTR. Wird seit ca. 2 Jahren am BfArM entwickelt
- Workflow- und Kommunikationssystem für die Abstimmung zwischen jeweils zuständiger Ethik-Kommission und BOB und zur Information der Landesbehörden
- Übernimmt und übergibt Daten an CTIS über eine von CTIS bereit gestellte Schnittstelle (API)
- Entwicklung war initial durch die langsame Freigabe und Testung der API gehemmt
- PANDA wird agil und prioritätsorientiert (weiter-)entwickelt

Erste Erfahrungen mit der neuen EU-Verordnung und CTIS

- Bisher viel Kritik an CTIS durch Verbände und Ethik-Kommissionen
- Auch PANDA sei aus Sicht der Ethik-Kommissionen noch optimierbar
- Bisher sind 31 Anträge für DE eingegangen
 - Relativ wenig Anträge von großen Firmen
 - Relativ viele mononationale Anträge von akademischen Einrichtungen
 - Kleine Zahl bereits abschließend genehmigt
- Konsens, dass die CTR mehr Ausbildung/Schulung bei Antragstellern erfordert, da die kurzen Fristen der CTR kaum noch Zeit lassen, qualitativ defiziente Anträge im Genehmigungsverfahren zu „heilen“
 - Es sollten nur qualitativ gut vorbereitete Anträge eingereicht werden

Akzeptanz elektronischer Unterschriften auf Studiendokumenten

- CTR sieht eigentlich keine Unterschriften mehr auf Dokumenten eines Antrages vor
- Durch die vorherige Registrierung bei CTIS bzw. im OMS der EMA ist klargestellt, wer einen Antrag für wen einreichen darf und dass die Person/Gruppe für die Einreichung autorisiert ist
- Einige wenige Dokumente erfordern dennoch eine Unterschrift (Cover letter, Freigabeerklärungen etc.)
- Hier akzeptieren BOB und Ethik-Kommissionen derzeit auch andere „elektronische Willensbekundungen“ als nur die „qualifizierte elektronische Signatur“ (QES)

„Site Suitability Template“ vom AKEK für CTIS-Einreichung

- Frage seitens der Antragsteller, warum von den Ethik-Kommissionen entsprechende Qualifikationsunterlagen nicht nur für den Hauptprüfer sondern auch meist noch für seine Stellvertretung gefordert werden
 - Die CTR verlange Datensparsamkeit in Bezug auf personenbezogene Daten,
 - Nur der Wechsel des Hauptprüfers stelle eine Substantial Modification gemäß CTR dar und
 - Andere Mitgliedstaaten würden nur Angaben für den Hauptprüfer verlangen
- Standpunkt des AKEK:
 - Annex I Buchstabe M, Nr. 65, der CTR verlangt die Vorlage der Beschreibung der Qualifikation „der Prüfer“
 - Der Sponsor bestimmt, welche Mitglieder der Prüfungsgruppe auch Prüfer sind und damit die entsprechenden Qualifikationsnachweise benötigen
 - Kleine, einfache Studien würden nicht zwingend eine Vertretung des Hauptprüfers erfordern, größere Studien in der Regel aber schon, um den reibungslosen Ablauf auch im Vertretungsfall sicherzustellen
 - AKEK ist in Diskussion mit anderen RECs in der EU, wie diese das Erfordernis in Annex I, lit. M, Nr. 65 interpretieren

Versicherungen

- Es wurde von Seiten der Antragsteller berichtet, dass eine Ethik-Kommission neben den erforderlichen üblichen Versicherungsunterlagen zusätzlich eine Bestätigung verlange, dass bei Sammel-/Gruppenverträgen bestätigt werde, dass auch für die beantragte Prüfung, die dann ggf. auch noch namentlich aufzuführen sei, ein ausreichendes Deckungsvolumen bestehe.
- Da bei der Antragseinreichung dem Sponsor aber nicht bekannt sei, welche EK zuständig ist, wissen die Sponsoren i.d.R. nicht, dass sie erweiterte Unterlagen einreichen sollen
- Ausländische Sponsoren kennen dieses Erfordernis gar nicht, da es nicht in der CTR und seinen Anhängen aufgeführt ist
- Konsens:
 - Aus Sicht des AKEK ist eine solche Nennung bzw. Angabe nicht erforderlich
 - Die BOB regen an, keine nationalen Besonderheiten einzuführen (für die DE im Übrigen auch nicht befugt ist)

Prüfungen, die von den gesetzlichen Grundlagen der 2001/20/EG in die CTR überführt werden

- Mit der Transition nach altem Recht genehmigter klinischer Prüfungen in die CTR werden teilweise auch neue Rahmenbedingungen geschaffen, wie z.B. verlängerte Archivierungsfristen
- Einige diese neuen Inhalte berühren die Einwilligungserklärung und bedürfen ggf. einer neuen Einwilligung der Studienteilnehmer
- Wie ist z.B. hier mit ausgeschiedenen Studienteilnehmern umzugehen?

Position des AKEK

- Wenn möglich soll eine neue Einwilligung eingeholt werden, z.B. auf dem Postweg
- Falls nicht möglich, werden die Unterlagen trotzdem nach den geänderten gesetzlichen Vorgaben archiviert, da rechtlich erforderlich

Berichtspflichten § 42b AMG – Aktuelle Bekanntmachung

- Die aktuelle Bekanntmachung zu § 42b AMG des BfArM ist missverständlich und wird überarbeitet
- Aufgrund der Vorgaben in § 148 AMG gilt für alle klinischen Prüfungen, die vor dem 27.1.2022 genehmigt wurden, das AMG und GCP-V in der Fassung bis zum 27.1.2022 zunächst noch fort (i.d.R. max. 31.1.2025)
- Für einige Produkte gilt das alte AMG (plus GCP-V) bis 2029 fort
- Für Altstudien, die nicht unter den Regularien der CTR beendet werden, gilt § 42b AMG in der bis zum 27.1.2022 gültigen Fassung fort, d.h. es müssen Ergebnisberichte nach § 42b AMG Abs. 1 und Abs. 2 in der alten Fassung eingereicht werden

Gemeinsame Empfehlungen der BOB zu AWBs und NIS(-PASS)

- Die Empfehlungen der BOB werden an die neuen Definition von klinischer Studie, klinischer Prüfung und nichtinterventioneller Studie angepasst
- Derzeit befindet sich die Draft-Fassung der Empfehlungen in der Abstimmung mit dem PEI
- Nach erfolgreicher Abstimmung und anschließender Billigung durch das BMG werden die Empfehlungen publiziert

Bericht aus der AG DCT

- AG aus Vertretungen der Verbände, AKEK, BOB und Landesbehörden zu Dezentralen Klinischen Prüfungen
- Problemidentifikation bei DCTs, Lösungsoptionen, erforderliche rechtliche Anpassungen
- Letzte Themen der AG, z.B.
 - Nutzung elektronischer Tools/Medien für den Informed Consent Prozess
 - Entwurf einer Checkliste mit Themen, die bei DCTs besonders zu beachten sind
 - Direkte Lieferung von Prüfpräparaten an Patienten nach Hause (Sondervertriebsweg?)
 - (Direkte Abgabe von Arzneimitteln durch Ärzte)
- Geplante weitere Themen: Rollen in einer DCT (wer darf/macht was?)
- EMA plant einen Stakeholder Workshop zu DCTs am 6.10.2022

Was darf bei Rücknahme eines Informed Consents im Rahmen einer Source Data Verification in der Patientenakte noch monitoriert werden?

- Diskussion in der Expertenfachgruppe 5 (EFG 5) der Landesbehörden
- Einschätzung der EFG 5
 - Alle bis zur Rücknahme der Einwilligungserklärung erhobenen Daten können eingesehen werden
 - Ggf. können auch Daten im (e)CRF nachträglich korrigiert werden
 - Nach ICH-GCP sollte vom Sponsor versucht werden, die Gründe für die Rücknahme der Einverständnis zu erfahren (und dann zu dokumentieren)
 - Studienteilnehmer sind natürlich nicht verpflichtet diese anzugeben, wenn sie dies nicht wollen
 - Sollte sich herausstellen, dass die Rücknahme der Einwilligung sich nur auf bestimmte Aspekte (z.B. Medikamenteneinnahme) bezieht, kann die betroffene Person in der klinischen Prüfung verbleiben, wenn entsprechende Vorkehrungen im Prüfplan beschrieben sind
 - Ggf. können andere Verfahren in Ausnahmefällen mit Zustimmung des Sponsors zur Anwendung kommen