

# 24. Treffen der Konsultationsgruppe "Klinische Studien von Arzneimitteln"

Thomas Sudhop

# Status der „Klinische Prüfung-Bewertungsverfahren-Verordnung“ (KPBV) und daraus resultierende Folgeaktivitäten (VFA)

- Verordnung im Bundesrat
- Nach Verabschiedung Informationsveranstaltung mit den Ethik-Kommissionen geplant
- Online-Tool zur Antragstellung ist fertig (ggf. Anpassungen erforderlich)
- Keine Einzelprüfung von Kommissions-Mitgliedern sondern Verfahrensprüfung
  - Wesentliche Nachweisquelle werden Geschäftsordnungen sein

# Aktuelle Erfahrungen mit der Pilotphase (VFA)

- Insgesamt 49 Anfragen/“Letter of Intent“
  - 6 Absagen seitens EK und BOB
  - 2 Rücknahmen durch Sponsor (Sponsor hat keinen Antrag eingereicht)
- 41 Gestartete Pilotverfahren
  - 30 Verfahren vollständig abgeschlossen (mit Genehmigung und zustimmender Bewertung)
    - 3 Verfahren mit Fristüberschreitung durch Sponsor
  - 1 Antrag nach Mängelschreiben zurück gezogen
  - 1 Verfahren nach Mängelschreiben wurde national weiter bearbeitet
  - 2 Anträge wurden nicht fristgerecht eingereicht
  - **Kein Verfahren versagt**
  - 7 Verfahren derzeit in Bearbeitung

# Dauer der Verfahrensabschnitte im Pilotverfahren

Stand: 9. Juni 2017

Tatsächliche Verfahrensdauer in Tagen

Prozessschritt	Mittelwert	SD	Median	Min	Max	Grenzwert
Validierung (n=30)	7,4	1,6	7,0	4	10	≤ 10
Validierungsmängelbeseitigung* (n=7)	7,0	1,4	7,0	5	9	≤ 10
Prüfung Validierungsmängelbeseitigung (n=7)	2,7	1,5	2,0	1	5	≤ 5
Inhaltliche Prüfung (n=30)	23,4	2,9	24,0	13	26	≤ 26
<b>Einwandausräumung* (n=30)</b>	<b>10,3</b>	<b>2,4</b>	<b>11,0</b>	<b>4</b>	<b>17</b>	<b>≤ 12</b>
Finale Prüfung und Bescheid (n=30)	9,8	2,3	10,5	4	12	≤ 12
Gesamtverfahren (n=12)	46,1	8,3	44,5	35	63	≤ 76

\* in der Zuständigkeit des Sponsors

# Elektronische Patienteninformation und e-Consent (AKMEK)

- Grundsätzlich ist die Schriftform im AMG gesetzlich vorgesehen
  - Im Moment ist nur die qualifizierte Signatur als Substitut zulässig
  - Nur eine kleine Minderheit von Patienten/Probanden verfügt derzeit über die Möglichkeit der Nutzung einer qualifizierten Signatur
- Auch die Diskussion in EUREC ist derzeit aufgrund der technischen Probleme eher zurückhaltend
- Position der BOB: Der Consent muss auch noch nach Jahren nachvollzogen und geprüft werden können
  - Derzeit werden technische Probleme gesehen
- Industrie erwägt unterstützende Maßnahmen, additiv zu schriftlichem Material
- Aus Industriesicht ist es auch wichtig, dass alle Teilnehmer einen Re-consent erteilen
- Gründung einer Arbeitsgruppe bestehend aus Industrie, Arbeitskreis, KKS-Netzwerk und ggf. weiteren Ethik-Kommissionen zum „Brain Storming“ bzw. als „Think Tank“ zu unterstützenden elektronischen Maßnahmen bei der Aufklärung

# Änderungen des Informed Consent bei neuen Informationen (Addendum vs. neuer Text, AKMED)

- Häufiger erhalten Patienten bei Änderungen der Teilnehmerinformation statt einer neuen Version Addenden zu ihren alten Dokumenten, während neu eingeschlossene Patienten eine neue Teilnehmerinformation erhalten
- Konsensvorschlag: Bei marginalen Änderung ist ein Addendum akzeptabel, sofern die betroffene Person keine neue Version wünscht
  - Bei größeren Änderungen ist immer eine neue vollständige Teilnehmerinformation erforderlich
  - Auch sollten multiple Addenden vermieden und durch eine neue konsolidierte Fassung ersetzt werden

# Schwangere Studienteilnehmerinnen: Datensammlung von Mutter und Kind, Möglichkeit eines passiven Verbleibs der Schwangeren in der klinischen Prüfung (AKMED)

- Schwangere können/sollen nach Bekanntwerden der Schwangerschaft in der Prüfung verbleiben, die Exposition zum Prüfpräparat sollte i.d.R. aber sofort unterbunden werden
  - Eine Schwangerschaft sollte daher nicht als Abbruchkriterium definiert werden, da es i.d.R. günstig ist, Schwangere passiv innerhalb der Prüfung nach zu beobachten
- Problematisch ist es, wenn eine Teilnahme an einer Studie nur dann möglich ist, wenn die Teilnehmerin zuvor zustimmt, dass die Daten einer möglichen Schwangerschaft und des Neugeborenen an den Sponsor gehen und nicht per Rücknahme des Einverständnisses gelöscht werden können
  - Konsens: Dieses Junktim wird wegen der Einschränkung der Rechte der Teilnehmerin als unzulässig angesehen

# Schwangere Studienteilnehmerinnen: Datensammlung von Mutter und Kind, Möglichkeit eines passiven Verbleibs der Schwangeren in der klinischen Prüfung (AKMED)

- Arbeitshypothese:
  - Sofern die Schwangere aktiv oder passiv in der Studien verbleibt, fallen alle vorgeburtlichen Daten unter das AMG (=eingeschränkte Rücknahmemöglichkeit der Daten)
  - Sobald das Kind geboren wurde, fallen die Daten des Kindes nicht unter das AMG, da das Kind nicht Prüfungsteilnehmer war/ist
    - Aber: Mit Einverständnis aller gesetzlichen Vertreter des Neugeborenen können diese Daten dem Sponsor zur Verfügung gestellt werden, allerdings fallen diese nicht unter das AMG, da das Kind nicht Prüfungsteilnehmer war/ist



# Diskussion gemeinsamer Ansatz zur Definition/Rolle von Hauptprüfer/Prüfer nach EU-Definition (VFA)

- Sind mehrere Prüfer an einer Prüfstelle vorhanden, muss ein Hauptprüfer aus der Gruppe bestimmt werden, um Verantwortungskette sicherzustellen
  - typischerweise ist der Hauptprüfer der Prüfer, der Aufgaben auf andere Prüfer an einer Prüfstelle delegiert
- Gemäß EU-Verordnung dürfen Tätigkeiten, die nur von Prüfern durchgeführt werden dürfen, nicht auf Nicht-Prüfer übertragen werden
- EU-Verordnung und AMG verlangen nicht zwingend mehr als einen Prüfer an einer Prüfstelle (kein Vertreterzwang)
  - Aber: es kann durchaus sinnvoll sein, mehr als einen Prüfer an einer Prüfstelle zu haben, um Vertretungen zu ermöglichen
  - Ggf. kann allerdings bei komplexen Studien mit häufigen Visiten ein Zentrum nicht geeignet sein, wenn nur ein Prüfer vorhanden ist, weil eine adäquate Betreuung der Studienteilnehmer nicht sichergestellt sein würde (Bewertung erfolgt durch Ethik-Kommission)

# Diskussion gemeinsamer Ansatz zur Definition/Rolle von Hauptprüfer/Prüfer nach EU-Definition (VFA)

- Kein Konsens
  - Arbeitskreis, KKS-Netzwerk und BOB haben Konsens, dass die in der EU-Verordnung explizit als Aufgaben des Prüfers benannt sind, auch nur von (bewerteten) Prüfern durchgeführt werden dürfen (AE/SAE-Bewertung, Datenschutz ...)
  - Die Industrieverbände vertreten die Auffassung, dass auch solche Aufgaben auf qualifizierte Mitglieder des Prüfteams delegiert werden dürfen (z.B. Ärzte des Prüfteams, die nicht als Prüfer bewertet wurden)
- Lösung?
  - Harmonisierte europäische Regelung, z.B. als delegierter Rechtsakt

# Angaben/Unterlagen zur Eignung der Prüfstelle und Qualifikation der Mitglieder der Prüfgruppe: Verschiedene Aspekte (AKMEK)

- Nur der Prüfer bzw. sein Stellvertreter darf das CRF abschließend unterschreiben
- Bei einem Prüfer/Stellvertreterwechsel sollen nur die relevanten Angaben zum neuen Prüfer/Stellvertreter und nicht zur Prüfgruppe eingereicht werden
- Bei Antrag auf Neubewertung einer Prüfstelle sollen die Änderungen zum Erstantrag drucktechnisch hervorgehoben werden (vgl. EU CT-Guidelines)
- Bei der Angabe der Mindestkriterien bei der Auswahl der ärztlichen Mitglieder soll die Berufserfahrung in der zu prüfenden Indikation/Fachgebiet angegeben werden
  - Die Angabe der Berufsjahre allein ist nicht aussagekräftig
  - Ein im Indikationsbereich nicht-erfahrener Arzt kann natürlich Mitglied der Prüfgruppe mit eingeschränkter Delegation sein

# Studienberichte nach Studienabschluss. Art und Umfang der Anforderungen durch Ethik-Kommissionen (BPI)

- Ein Verband berichtete, dass einige Ethik-Kommissionen teilweise weitgehende Informationen zum Studienabschlussbericht anfordern würden
- Es bestand Konsens, dass die erfragten Inhalte i.d.R. nicht nach Art und Umfang über die Inhalte gemäß § 42b AMG hinausgehen sollen.
  - Eine § 42b-Synopse, die alle Aspekte des § 42b AMG auch umfasst, ist daher i.d.R. ausreichend

# „Vorscreening“ auf bestimmte medizinische Kriterien: Rechtlicher Status und Konsequenzen (AKMED)

- Der Begriff „Vorscreening“ ist nicht definiert
- Grundsätzlich sind studienspezifische Screening-Maßnahmen Bestandteil der klinischen Prüfung und dürfen erst nach dem „Informed Consent“ durchgeführt werden
- Sofern eine Screening-Maßnahme darauf abzielt, für eine konkrete Studie Einschlusskriterien zu erheben, befindet man sich im Kontext einer klinischen Prüfung nach AMG, d.h. u.a.
  - Versicherungserfordernis
  - Einreichung eines vollständigen Antrags erforderlich
  - Von Seiten eines Arbeitskreismitglieds wurde die Auffassung vertreten, dass ggf. gestufte Einverständniserklärungen für bestimmte Screening- und nachfolgende Studienmaßnahmen verwendet werden können

# Nutzung der Proben und Daten einer klinischen Prüfung für nicht-studienspezifische Zwecke (AKMED)

- Fallbeispiel: Proben werden primär im Kontext einer klinischen Prüfung erhoben und auch für die Laboranalytik verwendet
  - Dürfen nicht analysierte Probenreste für andere Forschungszwecke durch den Sponsor verwendet werden?
  - Falls ja, unter welchem Rechtskontext bzgl. des Rücknahmerechts
- Thema wird am 16. Juni beim Arbeitskreis diskutiert werden

# Verschiedenes

- EU-Datenschutz-Grundverordnung und das neue Bundesdatenschutzgesetz: Mögliche Auswirkungen auf den „Informed Consent“ (BPI)
  - KKS-Netzwerk plant Arbeitsgruppe und bittet Arbeitskreis um Beteiligung
- Gemeinsame Überarbeitung der Mustertexte (VFA)
  - VFA fragt an, ob noch Bedarf für neue Mustertexte bestehe, z.B. Datentransfer in Drittstaaten, ggf. Datenschutzpassus nach EU-Datenschutzverordnung
  - Arbeitskreis wird Mustertext für die schwangere Partnerinnen männlicher Studienteilnehmer entwerfen

# Verschiedenes

- Harmonisierung der Unterlagen für die Prüfung der Eignung von Prüfern/Prüfstellen (in Vorbereitung auf das neue EU-Genehmigungssystem)
  - Eine Arbeitsgruppe mit Vertretern aus Industrie, KKS/Akademie und Arbeitskreis wurde gebildet und hat bereits einmal getagt
- Frage zur Anzahl der bei einer Ethik-Kommission einzureichenden Antragskopien (Hardcopy)?
  - Rechtsgrundlage: eine Hardcopy plus eine elektronische Kopie auf Datenträger
    - Kein Rechtsanspruch auf mehrere Exemplare
      - Ein Fehlen zusätzlicher Exemplare ist weder ein Versagungsgrund noch ein Grund zur Fristhemmung
    - Einige Ethik-Kommissionen bitten um weitere Exemplare auf freiwilliger Basis und/oder stellen Kopierkosten in Rechnung



# Verschiedenes

- Ist eine Änderung einer Fachinformation zu Sicherheitsinhalten immer ein subst. Amendment, z.B. wenn neue Risiken schon per Teilnehmerinformation kommuniziert wurden?
  - Wenn die *Reference Safety Information* (RSI) durch die Änderung auch geändert wird, ja
- Umgang mit Forderungen einiger Ethik-Kommissionen zu umfangreichen Aufklärungen zu weitergehenden datenschutzrechtlichen Aspekten
  - Datenschutzaspekte in der Aufklärung sollten sich auf die Inhalte der datenschutzrechtlichen Regelungen des AMG beziehen, nicht aber routinemäßig auch weitergehende sonstigen Aspekte des Datenschutzrechts (z.B. Einsichts- und Korrekturansprüche)

# Verschiedenes

- Nicht-interventionelle Studien (NIS):
  - Status der Empfehlungen der BOB
  - Verband bittet um Hinweise auf § 299 StGB (Korruption)
  - Klarstellung, dass eine NIS keine klinische Prüfung der Phase IV ist