

Konsultationsgruppe Klinische Studien mit Arzneimitteln

Thomas Sudhop

Rückblick auf BfArM im Dialog-Veranstaltung zu *Decentralised Clinical Trials (DCT)*

- Die „BfArM im Dialog“-Veranstaltung am 26. Mai diskutierte Konzepte von DCT, also klinische Prüfungen bei denen variabel verschiedene Teile nicht mehr im Prüfzentrum sondern unter Nutzung digitaler Tools direkt im privaten Umfeld des Patienten durchgeführt werden
- Aus Sicht der Verbände gelungene Veranstaltung mit breitem Themenspektrum
- BfArM wird das Thema „DCTs“ in den europäischen Gremien der Kommission voranbringen
- Eine Arbeitsgruppe der Konsultationsgruppe soll mit der IMI-Initiative Trials@Home die geplante Studie zum T2DM-Einstellungsvergleich vor der 2017 geplanten Einreichung der CTA diskutieren

Anwendungsbegleitende Datenerhebung: Intervention vs. Nicht-Intervention

- Bei der „anwendungsbegleitende Datenerhebung“ gemäß SGB V könnte aus Sicht der Verbände Gefahr bestehen, dass andere Maßstäbe zur Frage „Intervention vs. Nicht-Intervention“ angelegt werden könnten, als z. B. bei NIS bzw. AWB
- Fazit:
 - NIS und klinische Prüfung sind im AMG legal definiert, unabhängig vom Zweck einer klinischen Studie vergleichbar der Klassifikation von PASS, *aber*
 - Mit Anwendbarkeit der CTR (voraussichtlich Ende Januar 2022) werden die Legaldefinitionen geändert und neben NIS und klassischer klinischer Prüfung ein dritter Studientyp, die minimal-interventionelle klinische Prüfung, etabliert
 - Jede anwendungsbegleitende Datenerhebung muss dann jeweils individuell beurteilt werden, welchem Studientyp sie regulatorisch zuzuordnen ist

Tragweite der Einwilligung eines gesetzlichen Vertreters in Bezug auf die datenschutzrechtliche Einwilligung nach § 40 Abs. 2a AMG

- Frage, ob bei klinischen Prüfungen mit nicht einwilligungsfähigen Personen die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters stets auch die datenschutzrechtliche Einwilligung umfasst
- Fazit:
 - Das muss sie, sonst darf der Sponsor den Einschluss solcher Personen nicht erlauben
 - Unproblematisch, wenn für die Teilnahme nur *eine einzelne* Unterschrift erforderlich ist, die auch das Einverständnis zur Datenweitergabe und -einsichtnahme beinhaltet
 - Bei klinischen Prüfungen, die getrennte Unterschriften für Teilnahme und Datenschutz erfordern, müssen auch beide Unterschriften vom gesetzlichen Vertreter vorliegen
 - Liegt in solchen Fällen nur eine Unterschrift vor, darf die Person nicht eingeschlossen werden

Unterstützung bei der Rekrutierung Klinischer Prüfungen durch eine Krankenkasse

- Eine Krankenkasse möchte die Transparenz klinischer Prüfungen für Patienten erhöhen und Prüfzentren bei der Rekrutierung unterstützen, um so Patienten schneller an innovative Arzneimittel zu bringen. Dazu melden Sponsoren ihr Studienvorhaben mit den Eckdaten der betreffenden klinischen Prüfung an die Krankenkasse. Daraufhin soll der Patientenstamm auf Ein- und Ausschlusskriterien untersucht werden. Potenzielle Fälle sollen dann in **anonymisierter Form mit dem Prüfzentrum** besprochen werden. Danach würde zu passenden Patienten Kontakt aufgenommen werden.
 - Das Vorhaben wird aus mehreren Gründen eher kritisch eingestuft
 - Die bei den Krankenkassen verfügbaren Daten erlauben keine klare Abschätzung der Ein- und Ausschlusskriterien und damit Eignung der einzelnen Patienten
 - Aufgrund des Charakters der Daten muss davon ausgegangen werden, dass diese Daten nicht mehr als „anonym“ sondern bestenfalls als „pseudonym“ anzusehen sind und daher die Datenschutzerfordernisse als sehr hoch einzuschätzen sind
 - Die reine Information einer Krankenkasse an einzelne Versicherte, dass eine klinische Prüfung in einer für den Patienten relevanten Erkrankung derzeit rekrutiert, wird hingegen als unkritisch angesehen.

Anforderung nach Einreichung von (zusätzlichen) Einzeldokumenten zu bereits im Prüfplan enthaltenen Punkten

- Es wurde bemängelt, dass die BOB teilweise Dokumente anfordern würden, die als Information bereits schon im Prüfplan enthalten seien
 - Da keine konkreten Beispiele genannt wurden, konnte die Problematik nicht weiter diskutiert werden
- Die BOB stellten aber klar, dass sie der vermehrt zu beobachtenden Tendenz zunehmend mehr Elemente aus den Prüfplänen „herauszuschneiden“ und in eigenständigen Manualen/Dokumenten unterzubringen, die dann häufig als non-substantial vom Sponsor betrachtet werden und so ohne Genehmigung bzw. zustimmende Bewertung geändert werden, entschieden entgegenzutreten
 - Wenn es sich bei den Elementen um solche handelt, die in den Prüfplan oder das IMPD/IB gehören, müssen sie auch dort enthalten sein

Anforderung von Informationen zu einem Todesfall in Klinischen Prüfungen gem. § 12 Abs. 6 GCP-V: Verfahrensdauer

- Es wurde seitens der Ethik-Kommissionen bemängelt, dass es bei Todesfällen teilweise sehr lange dauert, bis die Staatsanwaltschaften Obduktionsberichte und andere relevante Informationen den Ethik-Kommissionen zur Verfügung stellen
- Problematik
 - Staatsanwaltschaften sind rechtlich unabhängig, keine Verpflichtung zur unmittelbaren Zusammenarbeit
 - Nach § 12 Abs. 6 GCP-V ist der Prüfer verpflichtet gegenüber den (Bundesober-)Behörden und Ethik-Kommissionen alle relevanten Auskünfte zu erteilen
 - allerdings bezieht sich dies nur auf Informationen, die der Prüfer selbst in Besitz hat (vgl. Beschlagnahme)

Umsetzung EU-CTR und weitere Harmonisierung von Anforderungen

- DE ist insgesamt schon sehr gut auf die CTR vorbereitet
- Auch das Pilotprojekt trägt dazu bei, die gemeinsame Bewertung zwischen Ethik-Kommissionen und BOB weiter zu verbessern
- Es sind noch Anforderungen zur Bewertung der Prüferqualifikation und Zentrumseignung („site suitability“) unter den Kommissionen zu harmonisieren; der Arbeitskreis wird dies in der aktuellen Sommertagung diskutieren
- Grundsätzlich sollten - wo immer möglich - europäisch harmonisierte Dokumente in Englischer Sprache verwendet werden und auf nationale Sonderausprägungen/Kommentierungen verzichtet werden, um multinationale Studien gerade auch im akademischen Kontext einfacher zu ermöglichen
- Im Zuge der Wieder-Einführung des Hauptprüfer/Prüfer-Konzepts durch die CTR wird angeregt, die Zahl der Prüfer auf ein angemessenes Maß zu begrenzen, um den Bewertungsaufwand zu reduzieren

Templates für Part II-Einreichung gemäß CTR. Sind nationale Templates seitens des Arbeitskreises geplant?

- Wo immer möglich sollten die europäischen Templates (EudraLex Vol. 10) verwendet werden
- Der Arbeitskreis diskutiert derzeit noch verschiedene Templates für Part II

Nachweis und Prüfung der Allgemeinverständlichkeit der *Informed Consent* (IC)-Dokumente

- AMG und CTR verlangen, dass die IC-Materialien allgemein verständlich sein müssen. Die CTR verlangt zusätzlich, dass sich Prüfer davon überzeugen müssen, ob der Inhalt der Aufklärung verstanden wurde
- Fragen: Wie und durch wen kann ein solcher Nachweis wie erbracht werden?
- Intensive Diskussion zur Qualität der ärztlichen Aufklärung im Allgemeinen und bei klinischen Prüfungen im Besonderen
- Relevante Faktoren:
 - Länge des Textes, Komplexität der Studie selbst, Vollständigkeit der enthaltenen Informationen...
- Vorschläge: Es wäre sinnvoll bei Prüferqualifikationsfortbildungen auch Methoden zur angemessenen Aufklärung, z.B. abschnittsweise Besprechung mit dokumentierten Fragen, zu vermitteln

Niederländische Publikation zur Interpretation von GCP im British Journal of Clinical Pharmacology



Received: 4 January 2021 | Revised: 17 March 2021 | Accepted: 19 March 2021

DOI: 10.1111/bcp.14843

COMMENTARY



Good Clinical Trials by removing defensive interpretation of Good Clinical Practice guidelines

Jonas M. den Heijer^{1,2}  | Jules A. A. C. Heuberger^{1,2} | Hemme Hijma^{1,2} |
Annelieke C. Kruithof^{1,2} | Jeroen van Smeden^{1,2} | Geert Jan Groeneveld^{1,2} |
Jacobus Burggraaf^{1,2} | Adam Cohen^{1,2} 

¹Clinical Pharmacology, Centre for Human Drug Research, Leiden, The Netherlands

²Clinical Pharmacology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

Correspondence

Adam Cohen, Zernikedreef 8, 2333 CL Leiden, The Netherlands.

Email: ac@chdr.nl

KEYWORDS: bureaucracy, clinical trials, drug development, regulation

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.14843>

Qualifikation der Prüfer und Mitglieder der Prüfgruppe

- Es wurde bemängelt, dass einzelne Kommissionen nach Meinung über die gesetzlichen Anforderungen deutlich hinausgehende Anforderungen an die Qualifikation von Prüfern sowie spezielle Anforderungen an die Mitglieder der Prüfgruppe erhoben würden. So sei z.B. die Forderung erhoben worden, dass ALLE ärztlichen Mitglieder der Prüfgruppe eine abgeschlossene Facharztausbildung vorweisen müssten
- Konsens:
 - Eine Forderung nach tatsächlichem Facharztstatus („Facharztpatent“) ist i.d.R. nicht angemessen
 - Eine Forderung nach Kenntnis-/Fähigkeitsniveau auf Facharzt-Niveau oder fortgeschrittener FA-Weiterbildung kann *im Einzelfall* angemessen sein, wenn die Studie eben genau solche Fähigkeiten für eine prüfplangemäße Durchführung erfordert

Gemeinsames ASR/DSUR-Assessment durch Ethik-Kommissionen und BOB im Rahmen des Pilotprojekts

- BfArM bittet darum, dass Sponsoren und Ethik-Kommissionen an der gemeinsamen Bewertung von DSURs im Rahmen des Pilotprojekts teilnehmen
- Gemäß zukünftiger Verfahren der CTR sollen auch die Ethik-Kommissionen an der Bewertung von DSURs mitwirken

Unterlageneinreichung über Ethikpool – unterschiedliche Anforderungen der einzelnen Ethikkommissionen

- Die Einreichung auf elektronischem Wege über Ethikpool wird seitens der akademische Sponsoren ausdrücklich begrüßt
- Die Vielzahl der unterschiedlichen technischen und formellen Anforderungen der einzelnen Kommissionen mache jedoch die praktische Handhabung schwierig, auch der Authentifizierungsprozess sei sehr unterschiedlich
- Arbeitskreis: Die Arbeiten mit Ethikpool sollen weiter harmonisiert werden und Unterschiede zwischen den verschiedenen Kommissionen (teilweise sogar innerhalb des gleichen Bundeslandes) egalisiert werden

Missverständliche Abbruchkriterien

- Einige Prüfpläne enthalten missverständliche Abbruchkriterien, z.B. wenn ein bestimmter Laborwerte „x-mal oder *mehr*“ einen kritischen Grenzwert überschritten habe. Die Formulierung „oder mehr“ könnte missverständlich sein, da ja parallel mehrere Überschreitungen auftreten könnten und die klinische Prüfung u.U. erst nach einer deutlich höheren Häufigkeit abgebrochen würde
- Hilfreich könnte eine präzisere Formulierung des Abbruchkriteriums sein, z.B. „sobald der Sponsor *x-mal Kenntnis* von einer kritischen Grenzwert-Überschreitung hat, ist ... abubrechen“

Delegierbarkeit der Prüferunterschrift auf dem CRF

- Es wurde noch einmal um Präzisierung seitens der Landesbehörden gebeten, welche Unterschriften auf einem CRF durch ärztliche Mitglieder der Prüfgruppe geleistet werden können und welche durch den Prüfer bzw. seine Vertretung geleistet werden sollten
- Die Vertreterin einer Landesbehörde stellte klar, dass seitens der Landesbehörden eigentlich Konsens bestehe und daher auch kein direkter Beschluss der ZLG dazu zu erwarten sei
- Konsens: Ärztliche Mitglieder der Prüfgruppe können grundsätzlich alle und sollten bevorzugt sogar die von Ihnen erhobenen Befunde *selbst* im CRF unterschreiben. Nur die zusätzliche finale Freigabeunterschrift auf dem CRF sollte vom Prüfer bzw. der Vertretung geleistet werden