

Bericht vom 31. Treffen der Konsultationsgruppe
“Klinische Studien mit Arzneimitteln”
am 12.11.2020

Thomas Sudhop

Aktuelle Handreichung des AKEK zu AWBs und NIS gemäß § 4 Abs. 23 AMG (BAH, BPI, vfa)

- Die Handreichung des AKEK ordnet PAES und PASS häufig als non-NIS und damit als klinische Prüfung ein
- Die Verbände verweisen auf den rechtlichen Hintergrund im AMG, z.B. zu NIS-PASS
- AKEK verweist auf methodische Probleme: häufig kann die Fragestellung nicht mehr im Rahmen einer NIS sondern nur als klinische Prüfung beantwortet werden
- Verbände sehen das Problem, dass gesetzlich vorgesehenen Methoden (z.B. NIS-PASS) kaum noch genutzt werden können, da Ärztinnen und Ärzte u.a. aufgrund des ablehnenden Artikels im dt. Ärzteblatt zu AWBs kaum noch bereit sind, an NIS teilzunehmen, da diese nun alle NIS mit AWBs gleichsetzen würden

Auswirkungen des EuGH–Urteils (Case C 311/18) zu Datentransfers in Drittländer (vfa)

- Das Thema wurde bereits in der Konsultationsgruppe Datenschutz diskutiert, die pragmatische Stellungnahme des LfDI Baden-Württemberg ist aber noch nicht mit allen Landesdatenschutzbeauftragten abgestimmt
- vfa sieht in der Orientierungshilfe des LfDI Baden-Württemberg einen Orientierungspunkt für die Situation bei klinischen Prüfungen
- Danach sei die Übermittlung von Studiendaten in Drittländer auf Grundlage der Standardvertragsklauseln der KOM weiterhin möglich (industrielle Sponsoren nutzen diese Grundlage seit Jahren),
- aber zusätzliche Garantien sind erforderlich, die Zugriff durch z. B. amerikanische Geheimdienste verhindern, um Rechte der betroffenen Personen wirksam zu schützen, z. B.:
 - Verschlüsselung, bei der nur der Datenexporteur den Schlüssel hat und die auch von Geheimdiensten nicht gebrochen werden kann
 - Anonymisierung oder Pseudonymisierung, bei der nur der Datenexporteur die Zuordnung vornehmen kann
- AKEK:
 - Die Ethikkommissionen sind nicht primär für den Datenschutz zuständig
 - So lange keine biologischen Proben übertragen werden, könnten die Standardvertragsklauseln ev. ausreichend sein
 - Inwieweit die Patienteninformation ausführlich die möglichen Folgen eines Datentransfers in Drittstaaten diskutieren sollte, wurde kontrovers diskutiert
 - Trennung zwischen medizinischer Aufklärung (durch Prüfer) und datenschutzrechtlicher Aufklärung (durch die schriftl. Aufklärung des Sponsors) wäre sinnvoll und würde so auch die primär medizinische Kompetenz der Prüfer berücksichtigen

Anwendung der EU-CTR/ Umfrage zu den Erfahrungen mit der Pilotphase (vfa)

- BfArM bereitet sich intensiv intern auf Umsetzung der CTR vor
- Gemeinsame Beratungsgespräche mit EK für CTR-Studien auf Basis des GVP des AKEK frühestens ab Veröffentlichung des Anwendungsdatums der CTR im Amtsblatt sinnvoll
- Pilotprojekt wird gut angenommen, beim BfArM gehen weiterhin viele Anträge ein
 - Gemeinsame Beratung könnte auch im Pilotprojekt geprobt werden
 - Gemeinsame Bewertung von Safety Aspekten in Planung
- vfa hat 130 Pilotverfahren analysiert
 - Im Durchschnitt Gesamtverfahrensdauer im Mittel 43 Tage (Brutto-Zeiten)
 - Weitgehend große Zufriedenheit bei den Sponsoren mit dem Pilotprojekt

BREXIT und Klinische Prüfungen – Status aus Sicht der Bundesoberbehörden (vfa)

- Noch fast 320 Sponsoren bzw. ges. Vertreter mit Sitz in UK sind beim BfArM noch für laufende klinische Prüfungen aktiv
 - Diese Sponsoren scheinen auf „last minute“ Einigungsvertrag zu setzen
- BfArM wird zeitnah die betreffenden klinischen Prüfungen anschreiben
- Ab dem 2.1.2021 werden klinische Prüfungen mit Sitz des Sponsors bzw. des gesetzlichen Vertreters in UK durch das BfArM abgebrochen werden
- Härtefallprogramme sind wie klinische Prüfungen zu behandeln, d.h. auch hier muss die „verantwortliche Person“ ihren Sitz in der EU/EWR haben

Beschleunigte Verfahren bei COVID-19

Wegfall der Mitberatung

- Bei klinischen Prüfungen zu COVID-19 Studien erfolgt derzeit die Bewertung zentral ausschließlich durch die federführenden EK, d.h. diese bewertet auch alle Prüfer und alle Zentren auf deren Eignung
- Erfahrungen einiger EKs haben ergeben, dass die federführende EK nicht über konkurrierende Studien an einem beteiligten Zentrum informiert ist und daher dessen Eignung nur begrenzt beurteilen kann
- Es wurde klargestellt, dass die federführende EK andere beteiligte EK befragen kann, z.B. um die Frage zu konkurrierenden Studien zu klären
- Das derzeitige bei COVID-19 geübte Verfahren entspricht weitgehend dem, welches dem unter Anwendung der CTR entspricht

Sachstand zur CTR

Aktueller Planungsstand

Geplanter Auditbeginn: noch in 2020

Bestätigung des Audit-Berichts durch EMA-Aufsichtsrat: Anfang Q2/2020

Veröffentlichung im Amtsblatt der EU durch KOM: Im Verlauf Q2/2020

Anwendbarkeit der CTR: Q4/2020

Beibehaltung der EK bei Folgestudien eines Entwicklungsprojekts wird von einigen Sponsoren gewünscht

- Klarstellung: Die zuständige EK wird anhand GVP ermittelt und damit weitgehend zufällig zugewiesen, Folgestudien erhalten eine neue Zuweisung

Änderungen im Rahmen der CTR: Aufklärungsgespräch durch ein Mitglied des Prüfteams gemäß Artikel 29 der CTR (AKEK)

- Artikel 29 der CTR erlaubt Aufklärungsgespräch durch ein Mitglied des Prüfungsteams (Delegierbarkeit an qualifizierte Personen möglich, in DE aber Arztvorbehalt!)
- In Artikel 31, 32 und 35 wird jedoch dem Prüfer eine besondere Verantwortung bei der Aufklärung und des möglichen Studieneinschlusses von vulnerablen Personen zugewiesen, d.h. ein nicht-ärztliches Mitglied des Prüfungsteams kann diese Aufgabe nicht übernehmen (Prüfer muss z.B. den faktischen Willen ermitteln)
- Dies könnte ein Indiz dafür sein, dass es bei solchen Prüfungen mehrere Prüfer an einer Prüfstelle geben muss, damit im Krankheitsfall des Prüfers eine qualifizierte Vertretung die Aufgaben des Prüfers bei solchen Studien vornehmen kann
- Bei komplexeren Studien ist ohnehin anzunehmen, dass mehr als ein Prüfer pro Prüfstelle erforderlich ist, um Vertretungen in der Leitung der klinischen Prüfung am Zentrum jederzeit sicherstellen zu können
- Es bleibt allgemein noch die Frage offen, ob alle Prüfertätigkeiten grundsätzlich delegierbar sind oder ob bestimmte Aufgaben (s.o.) zwingend an den Prüfer gebunden sind

Änderungen im Rahmen der CTR: Feststellung der Eignung bei Wechsel von Prüfern, die nicht Hauptprüfer sind (AKEK)

- Entsprechend Artikel 15 CTR ist nur der Wechsel des Hauptprüfers eine wesentliche Änderung, nicht aber der Wechsel von einem oder mehreren Prüfern, die zuvor jedoch im initialen Antrag namentlich ihre Qualifikation nachweisen mussten
- Wie kann sichergestellt werden, dass bei einem solchen Personalwechsel an einer Prüfstelle der zuvor festgestellte Eignungsgrad der mitwirkenden Personen/der Prüfstelle erhalten bleibt?
- Arbeitsgruppe des AKEK zur CTR wird sich mit dieser Frage beschäftigen und einen Vorschlag dazu unterbreiten

Aufweitung der bisherigen Limitierung des Fernzugriffs auf Quelldaten zu Monitoring-Zwecken auf COVID-19-Studien und wenige andere Studien (BVMA)

- Das EMA-Dokument führt dazu Covid-19-Studien (Behandlung oder Prävention) und Studien auf, die sich im abschließenden Datencleaning-Prozess vor dem Datenbankschluss in Zulassungsstudien befinden, in denen schwere oder lebensbedrohliche Zustände ohne zufriedenstellende Behandlungsmöglichkeit untersucht werden
- Aus Sicht des BVMA wäre es wünschenswert, wenn für mehr Studien der Fernzugriff auf Quelldaten möglich wäre
- Position des BfArM: Das BfArM orientiert sich vollständig an der europäisch abgestimmten Position, d.h. primär Fokussierung auf COVID-19-Studien und Entwicklungsprojekte, die kurz vor einem Zulassungsantrag stehen
- Erfahrungen einiger EK: Viele rSDV-Verfahren sind technisch (noch) nicht hinreichend vor Datenlecks geschützt, daher auch hier eher Zurückhaltung was die Ausweitung des rSDV angeht

Erfordernis eines Substantial Amendments bei der Umstellung von Standard-Monitoring auf „remote source data verification“ (BVMA)

- Für die Implementierung des Quelldatenabgleichs ohne physische Präsenz des Monitors im Prüfzentrum sind die Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde sowie die zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission erforderlich
- Aus Sicht des BVMA wäre es wünschenswert, wenn hier ein non-substantial Amendment ausreichen würde
- Aus Sicht der BOB und des AKEK sollte die Einreichung als Substantial Amendment beibehalten werden, da hier schon relevant die Rechte der Prüfungsteilnehmer berührt sein können

Update zum Thema Versicherung – Diskussion von Lösungsansätzen (inkl. GDV/ Versicherer, vfa)

- Jahresverträge der Versicherer mit großen Sponsoren sind für eine EK i.d.R. eine „Blackbox“, d.h. die EK hat keine Information darüber, ob die Gesamtversicherungssumme bereits teilweise oder gar vollständig ausgeschöpft ist und damit u.U. keine ausreichende Deckung für eine weitere klinische Prüfung mehr besteht
- AKEK hat in dieser Angelegenheit bereits das BMG angeschrieben
- GDV arbeitet derzeit an einer Lösung und wird auf den AKEK mit einem Lösungsvorschlag zukommen

Rückfrage zur geplanten Veranstaltung zu Remote Trials (vfa)

- Die für den 5.5.2020 geplante BfArM-im-Dialog-Veranstaltung musste wegen der COVID-19-Pandemie abgesagt werden
- Für das kommende Jahr ist eine entsprechende Veranstaltung seitens des BfArM in „loser“ Planung