

Die klinische Prüfung im Spannungsfeld von Real World Data, Social Media und Datenschutz – Quo vadis?

Bericht über das 26. Symposium des Bundesverbands Medizinischer Auftragsinstitute (BVMA) e.V. am 23. November 2018 in München

*Dr. Katja Neuer, MLM Medical Labs GmbH, Mönchengladbach und
Annette Angenendt, MLM Medical Labs GmbH, Mönchengladbach*

Das 26. BVMA Symposium startete wieder mit dem voll besuchten Get-together am Vorabend, bevor der nun seit einem Jahr amtierende Vorstandsvorsitzende Martin Krauss, zusammen mit Ralf Freese und Dr. Yvonne Rollinger, das Symposium im Arabella Sheraton in München eröffnete.

Herr Krauss stellte noch einmal kurz die Verbandstätigkeit des BVMA vor, der derzeit 44 Mitglieder hat und seinen Focus auf höchste Qualität legt, bevor er das 27. BVMA Symposium am 29. November 2019 ankündigte.

Regulatorisches I: Brexit/Datenschutzverordnung

Nach der kurzen Einführungsrede von Herrn Krauss startete auch schon der erste Teil des Symposiums mit Regulatorischem zu Brexit und Datenschutzgrundverordnung.

Die erste Session war mit gleich drei Vertretern der Rechtswissenschaften, Herrn Dr. Nickel vom Bundesministerium für Gesundheit, Herrn Prof. Dr. Graf von Kielmannsegg und zuletzt durch Herrn Prof. Dr. Sträter hochkarätig besetzt.

Auswirkungen des Brexit für den Pharmabereich, insbesondere in klinischen Prüfungen

Herr Dr. Nickel erläuterte in seinem Vortrag zunächst die beiden Szenarien eines geregelten und unregulierten Brexit, bevor er sich im Wesentlichen auf die Besonderheiten des Pharmabereichs, insbesondere der klinischen Prüfungen, konzentrierte und die möglichen Folgen des Brexit hierauf.

Am 29. März 2019 verlässt Großbritannien die EU - ob mit Abkommen oder unregelt. Herr Dr. Nickel führte aus, dass er aber weiterhin mit einer engen Zusammenarbeit zwischen GBR und der EMA im Pharmabereich rechne. Nach dem Austritt von GBR am 29. März werden, bei einem geregelten Brexit, die Verhandlungen für ein Freihandelsabkommen beginnen. Laut Austrittsabkommen wird es keine Zollgebühren auf schon zugelassene Arzneimittel geben und somit erwarte man auch keine Versorgungsprobleme für z.B. Deutschland mit Arzneimitteln. In Artikel 45 des Austrittsabkommens sind die für die Pharmabranche relevanten Vereinbarungen geregelt, zum einen um Klarheit bei den Behörden zu schaffen und zum anderen, um

den pharmazeutischen Unternehmen eine gewisse Planungssicherheit zu gewährleisten.

Es wird eine Übergangsphase vom 30. März 2019 bis zum 31. Dezember 2020 geben, wobei der Referent jedoch mit der Verlängerung der Frist von 1-2 Jahren, maximal bis 2022, rechnet. Laut Austrittsabkommen erkennt GBR die Zuständigkeit des Europäischen Gerichtshofes an, verliert aber seine stimmberechtigte Mitgliedschaft in EU-Gremien und Institutionen. In Ausnahmefällen dürfen die Briten als Gäste teilnehmen, sollte in den Gremien über konkrete britische Belange beraten werden. Herr Dr. Nickel sieht in dem britischen Ausstieg aus der EU deutlich das Potential einer Stärkung des Standortes Deutschland in der Pharmabranche.

Für den Fall des harten Brexit werde es keine Übergangsphase und keine separaten Verhandlungen der Mitgliedsstaaten und GBR geben. Herr Dr. Nickel hält diesen Fall aufgrund der schwierigen Verhandlungslage für durchaus wahrscheinlich, mit der Folge von harten Grenzen, langer Zollabfertigung und der Verlagerung von Produktionsstätten aus GBR in die EU. Aus Sicht der Bundesoberbehörden werde aber nicht mit ernsthaften Problemen in der Arzneimittelversorgung gerechnet.

Als Folge des Brexit werden zentrale Zulassungen zu klinischen Prüfungen in GBR ihre Gültigkeit verlieren und müssen über nationale Gesetze geregelt werden. Sponsor-Vertreter in der EU sind möglich, sofern es sich explizit nicht um eine Briefkastenfirma handelt. GBR erlangt den Status eines Drittstaates und damit verlieren GMP-Zertifikate der MHRA am 30. März 2019 ihre Gültigkeit, sollten aber weiterhin anwendbar bleiben über die Dauer des Gültigkeitszeitraumes. Zum Austrittszeitpunkt müssen UK-spezifische Studiendaten nicht mehr an EudraCT übermittelt werden – Ausnahme: Wenn die Studie Teil eines pädiatrischen Untersuchungsplans ist und GBR das einzige Land ist, in dem die Studie eingereicht wurde.

Herr Dr. Nickel endete seinen Vortrag mit der Bemerkung, dass die Vorhut der EMA bereits in Amsterdam angekommen sei und sich bisher alle Beteiligten wohlfühlen würden.

Die neue Datenschutzverordnung (DSGVO) aus Sicht der Ethik-Kommissionen

Zur Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) aus Sicht der Ethik-Kommissionen referierte Prof. Dr. Graf von Kielmannsegg.

Der Referent griff in seinem Vortrag gezielt 5 Punkte mit klinischer Relevanz aus der seit dem 25.05.2018 geltenden DSGVO heraus, wobei er hervorhob, dass die DSGVO (VO (EU) 679/2016) und das Arzneimittelgesetz (AMG) nicht richtig zusammenpassen. Prof. Kielmannsegg wies darauf hin, dass es aktuell einen Gesetzesentwurf der Bundesregierung zum 2. Datenschutz-Anpassungs- und Umsetzungsgesetz EU (2. DSAnpUG-EU), auch kurz „Omnibus Gesetz“ genannt, gebe. Die DSGVO insgesamt bringe wenige substantielle Neuerungen, außer Datenschutz-Folgeabschätzungen, Ausweisung formaler Pflichten sowie verschärfte Sanktionsmöglichkeiten.

Für die Einwilligungserklärung bei klinischen Prüfungen bestünden zwei Möglichkeiten. Entweder zwei voneinander getrennte Einwilligungspapiere, einmal zur

klinischen Prüfung als solches und einmal zum Datenschutz oder eine Vereinigung beider Teile in einem Dokument, mit der Folge einer um Seiten erweiterten Einwilligungserklärung für den Patienten.

In Zukunft müsse der Sponsor die Rechtsgrundlage für die Datenverarbeitung genau angeben, ob er sich auf die datenschutzrechtliche Einwilligung oder die Einwilligung in die Teilnahme an der klinischen Prüfung beziehe.

Um den Informationspflichten an die Studienteilnehmer nach DSGVO zu entsprechen, gebe es entsprechende Mustertexte zur ergänzenden Information zum Datenschutz, erarbeitet vom Arbeitskreis der Ethik-Kommissionen. Sie liegen aktuell für Biobanken schon vor und werden für AMG Studien noch folgen.

Im dritten Punkt wurden die Zulässigkeitsvoraussetzungen zur Drittlandsübermittlung diskutiert, die sich auf einen Angemessenheitsbeschluss der EU-Kommission, einigen Standardklauseln, der Einwilligung nach Risikoabschätzung und Gründe des öffentlichen Interesses stützen.

Bei Widerruf und Löschungsansprüchen finde man einen eindeutigen Widerspruch in den Gesetzestexten. Laut AMG können Daten, die bis zum Widerruf erhoben wurden, weiter benutzt werden, wohingegen laut DSGVO ein Löschungsanspruch bei Widerruf der Einwilligung besteht. Für den Sonderfall der klinischen Prüfungen geht Prof. Kielmannsegg jedoch davon aus, dass es auch in Zukunft bei der bisherigen Regelung bleibt wird.

Als letzten Punkt seines Vortrags ging der Referent auf die Speicher- und Lagerdauer der Daten und Dokumente ein. In der Clinical Trials Regulation (CTR) wird von einer Mindestfrist von 25 Jahren für den Clinical Trial Master File gesprochen, aus Sicht der Datenschutzbehörden gibt es mit langfristiger oder unbefristeter Aufbewahrung von Proben/Daten Probleme, und Prof. Kielmannsegg geht davon aus, dass dies in Zukunft nicht mehr toleriert werden wird.

Zusammenfassend ist es unklar, welche Regulation im Zweifelsfall den Vorrang haben wird, die CTR oder die DSGVO. Die Ethik-Kommissionen sind nicht befugt, verbindliche Urteile zum Datenschutz zu treffen. Die Genehmigung einer Studie ist nicht gleichbedeutend mit Zustimmung zur Richtigkeit der Handhabung des Datenschutzes und letztendlich kann es sein, dass es unterschiedliche Regelungen in der EU zur Einwilligung in eine Studie geben wird.

Aufgaben eines Datenschutzbeauftragten in der klinischen Forschung

Nach zwei spannenden Vorträgen zum Brexit und der DSGVO schloss Herr Prof. Sträter die erste Sitzung zu Regulatorischem mit seiner Präsentation zu den Aufgaben eines Datenschutzbeauftragten in der klinischen Forschung.

Laut DSGVO ist für jede Firma oder Institution mit mindestens 10 Mitarbeitern, die regelmäßig mit automatisierter Datenverarbeitung (Erhebung und Nutzung) zu tun hat, die besondere Kategorien von personenbezogenen Daten verarbeiten, oder Datenverarbeitung die Kerntätigkeit des Unternehmens ist, die Bestellung eines Datenschutzbeauftragten Pflicht. Befugnisse, Pflichten, Arbeit und Entscheidungsgrundlagen müssen in SOPs festgeschrieben werden. Der

Datenschutzbeauftragte berichtet direkt an die Geschäftsleitung. Er erstellt Richtlinien, Muster für Verträge, Einwilligungen etc. und ist Ansprechpartner für Behörden und ist für die Dokumentation aller datenschutzrelevanten Tätigkeiten zuständig.

Im Rahmen von klinischen Prüfungen sind Sponsor und Prüfzentrum gemeinsam verantwortlich (Art. 26 DSGVO). Besondere Vorsicht sei hier bei CRO-Zentrumsverträgen im Auftrag des Sponsors gegeben. Das Prüfzentrum sei kein Auftragsverarbeiter, so Prof. Sträter.

Die Sicherheit der Verarbeitung werde durch geeignete technische und organisatorische Maßnahmen (TOMs) garantiert.

Im weiteren Verlauf ging Herr Prof. Sträter auf die Rechtsgrundlagen für die Datenverarbeitung von personenbezogenen Daten ein und die Ausnahmeregelung des deutschen Gesetzes in Form des sogenannten „Forschungsprivileg“, bei dem für möglichst genau definierte wissenschaftliche, historische oder statistische Forschungszwecke und nach Interessenabwägung keine Einwilligung für die Verarbeitung pseudonymisierter Daten vorliegen muss.

Abschließend diskutierte er die Haftung des Datenschutzbeauftragten nach außen für die Nichteinhaltung der Vorschriften (zivilrechtliche Haftung des Datenschutzbeauftragten).

Regulatorisches II: EU Verordnung 536/2014

Der zweite regulatorische Teil des Vormittags beschäftigte sich mit dem aktuellen Status zum EU Portal und den Herausforderungen sowohl für die Bundesoberbehörden als auch für die Ethik-Kommissionen.

Update zum EU Portal / EU Database / User Acceptance Testing

Dr. Rüdiger Pankow stellte den aktuellen Status des EU Portals und des User Acceptance Testing (UAT) vor. Das Ziel der EU Reg. 536/2014 sei noch nicht erreicht. Gemäß der EU Verordnung muss das Portal „live“ sein, damit die Verordnung 6 Monate danach in Kraft treten kann. Herr Dr. Pankow erläuterte exemplarisch die Erwartungen der Nutzer eines Portals am Beispiel einer Flugbuchung. Der Nutzer erwarte eine Buchung ohne unsinnige Eingaben, wie z.B. minus 2 Personen. Buchung, Speicherung, Änderung sollten in Folge möglich sein. Die Datenverwahrung persönlicher Daten sollte sicher und nicht öffentlich sein.

Zur Entwicklung des EU Portals wurden verschiedene Stufen von User Acceptance Tests durchgeführt. UAT 07 mit 100% der auditierbaren Funktionalitäten gehe bald in den User Acceptance Test, berichtete Herr Dr. Pankow. UAT 08 mit der Bearbeitung der Audit Findings von UAT 07 und UAT 09 mit einem Modul für Safety Reporting seien in der weiteren Planung und das abschließende UAT 1.0 solle mit der „go-live“ Version durchgeführt werden. Herr Dr. Pankow schätzt, dass frühestens Ende 2019, eher Mitte 2020 die „go-live“ Version zur Verfügung stehe. Er führte als zwingende Anforderung an die letzte Testversion aus, dass der Endverbraucher das System auch mit echten Formularen und nicht nur leeren pdfs testen kann. Zurück zum Beispiel der

Flugbuchung sei es essentiell, dass man bei Änderungen nicht immer alle Grunddaten neu eingeben müsse. Der letzte Test diene auch den Benutzern zur Abschätzung des Personalbedarfs bei der Benutzung des Portals.

Herausforderungen für die Bundesoberbehörden

Frau Dr. Claudia Riegel schloss mit Ihrer Präsentation über die Herausforderungen der neuen EU Verordnung an die Bundesoberbehörden an. Sie wies zu Anfang noch einmal darauf hin, dass die EU Verordnung 536/2014, die die Richtlinie 2001/20/EG ablöst, noch nicht aktiv angewendet werden kann. Ziel der neuen Verordnung sei ein europaweites harmonisiertes Zulassungsverfahren mit gemeinsamen koordinierten Assessments und einer papierlosen Antragstellung und Kommunikation über das EU Portal. Weiterhin gelten aber nationale Besonderheiten z.B. bei Cluster Studien, Ethik-Kommissionen und schützenswerten Personen. Frau Dr. Riegel erläuterte die Definition/Abgrenzung der Begrifflichkeit einer klinischen Studie und die geänderte Definition einer klinischen Prüfung. Die klinische Studie könne entweder eine klinische Prüfung mit prospektivem Charakter sein oder aber eine nichtinterventionelle Studie (NIS), die nicht den Kriterien einer klinischen Prüfung entspreche. Als Sonderform und Neuerung führte sie die minimalinterventionelle Prüfung mit zugelassenen Prüfpräparaten an, die der ärztlichen Praxis entspricht. Zusätzliche diagnostische oder Überwachungsverfahren dürfen nur ein minimales zusätzliches Risiko oder Belastung darstellen.

Sie erläuterte ausführlich das Antragsverfahren in zwei Teilen (BOB und Ethik-Kommission) und die Antragsstellung via EU Portal mit den drei Phasen Validierung, Assessment und Entscheidung mit den korrespondierenden Fristen. Die EU Verordnung werde national im 4. AMG Änderungsgesetz umgesetzt, mit den wesentlichen Änderungen Aufhebung der GCP-Verordnung, der deutlichen Erweiterung des Schutz des Menschen bei klinischen Prüfungen, der neuen Rechtsverordnung zu den Verfahren bei der Ethik-Kommissionen und der neuen Gebührenordnung mit nur noch einem einzigen Bescheid.

Zum Schluss Ihrer Präsentation stellte Sie den aktuellen Stand des Pilotprojekts zur Antragsstellung vor. Insgesamt wurden 117 Pilotverfahren durchgeführt, von denen 82 vollständig abgeschlossen und 13 Anträge nach Mängelschreiben zurückgezogen wurden. Insgesamt bewertete sie das Pilotprojekt als sehr positiv, die Fristen wurden von allen Parteien zum größten Teil eingehalten.

Von Behördenseite schätzte Frau Dr. Riegel Deutschland für den Start der neuen EU-Verordnung als gut gerüstet.

Herausforderungen für die Ethik-Kommissionen

Zum Abschluss des regulatorischen Vormittags berichtete Herr Prof. Dr. Joerg Hasford von den Herausforderungen für die Ethik-Kommissionen durch die neue EU Verordnung. Zunächst ging Prof. Hasford auf die zeitlichen und inhaltlichen Unklarheiten der CTR 536/2014 ein. Der Zeitpunkt des Inkrafttretens sei momentan noch völlig unklar und werde alle 6 Monate auf ein neues Datum verschoben, aktuell

Mitte/Ende 2020. Er wies auf gravierende inhaltliche Unklarheiten hin und gab zu Bedenken, dass zum Zeitpunkt des Inkrafttretens die Verordnung konzeptionell schon ca. 10 Jahre alt sein wird.

Aus dem Strahlenschutzgesetz, welches am 31.12.2018 in Kraft tritt und sich in Abschnitt 5 der medizinischen Forschung widmet, erläuterte der Referent die Aufgaben der Ethik-Kommission. Aufgabe der Ethik-Kommission sei die Abgabe einer Stellungnahme, in der unter anderem die Eignung zur Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellung und der wissenschaftliche Zusatzgewinn des Forschungsvorhabens bewertet werde. Alle 36 für AMG/CTR registrierten Ethik-Kommissionen seien seines Wissens auch beim BfS registriert. Die Aufgaben der Ethik-Kommissionen sind klar beschrieben. Der Strahlenschutz ist jetzt in einem Gesetz zusammenfassend geregelt, aber leider nicht mit der CTR harmonisiert worden.

Zu klinischen Prüfungen in Notfällen, die in CTR Art. 35 geregelt werden, stellte Prof. Hasford die Voraussetzungen vor, wie z.B. wissenschaftliche Gründe für einen direkten klinisch relevanten Nutzen für den Teilnehmer, der Prüfer bescheinigt, dass kein wesentlicher Einwand des Teilnehmers gegen die Teilnahme vorliegt, und minimales Risiko und Belastung des Teilnehmers im Vergleich zur Standardbehandlung. Gleichzeitig wies Prof. Hasford auf diverse offene Fragestellungen hin, wie z.B. die Definition eines Notfalls. Was ist mit Personen, deren Identität nicht bekannt ist? Wie wird klinisch relevanter Nutzen gemessen? Was passiert mit den Daten, wenn der Teilnehmer vor der nachträglichen Genehmigung stirbt - die DSGVO gilt nämlich nur für Lebende. Was heißt minimales Risiko und Belastung?

Abschließend beurteilte Prof. Hasford die 36 registrierten Ethik-Kommissionen als ausreichend, um das Antragsvolumen nach Inkrafttreten der CTR zu bewältigen und sieht die Ethik-Kommissionen gut vorbereitet.

Neue Technologien

Artificial Intelligence: Was ist das? Einsatzmöglichkeiten im Bereich Healthcare

Die Keynote zum diesjährigen Leitthema hielt Sharad Gandhi, IT Ingenieur, Physiker und Autor. Er stellte die Grundprinzipien der Artificial Intelligence (AI) und Anwendungsbeispiele für den Healthcare Bereich vor. Auftakt seines Vortrags war die Frage: Was kannst du, weil du intelligent bist? und seine Antwort darauf: Entscheidungen treffen, basierend auf dem was man gelernt hat. Der Schlüssel zur Intelligenz ist der Dreischritt aus beobachten – lernen – entscheiden. Und dies trifft sowohl auf Menschen, als auch auf Maschinen zu. AI kann unstrukturierte Daten interpretieren und das teilweise sogar präziser als Menschen. Zusammengefasst ist AI die Fähigkeit von Maschinen, menschliche Intelligenz nachzuahmen. Lange Zeit konnten Computer nur die Aufgabe der linken Gehirnhälfte nachahmen (rationale Logik). AI kann mit künstlichen neuronalen Netzwerken verglichen werden und somit mit den Funktionen der rechten Gehirnhälfte. Durch AI können Experten-Entscheidungen nicht ersetzt werden, aber unterstützt und somit werden diese in Zukunft kostengünstiger. AI ist nicht als ein einzelnes Produkt anzusehen, sondern

wird zunehmend in Produkte/Prozesse integriert, so auch im Healthcare Bereich. Nach Sicht von Herrn Gandhi ist eine der großen Herausforderungen in diesem Bereich weltweit schnelle, günstige und leicht zugängliche Diagnostik zur Verfügung zu stellen. Teilweise gibt es hier bereits AI unterstützte Systeme, z.B. in der Diagnose von Hautkrebs, Parkinson und Alzheimer oder zur Vorhersage von kardiovaskulärem Risiko über einen Retina Scan. Aber auch bereits in der Wirkstoffforschung können mit Hilfe von AI potenzielle Kandidaten simuliert und prognostiziert werden. Nach Meinung des Redners und internationaler führender, erfolgreicher CEOs ist AI „the next big thing“ in allen Bereichen des Lebens: persönlich, sozial, geschäftlich, und aus keiner Branche wegzudenken.

Die wachsende Bedeutung von Real World Data

Prof. Dr. Dorothee Bartels, Chief Digital Science Officer, BI X, begann ihren Vortrag mit grundlegenden Informationen über Real World Data (RWD) und ihre Verwendung in Studien. Zu RWD zählen jegliche Art von Gesundheitsdaten, die unter realen Alltagsbedingungen erhoben werden. Sie können aus unterschiedlichen Quellen wie z.B. elektronischen Patientenakten, Krankenkassendaten, Fragebögen oder speziellen Registern stammen. Analysierte RWD werden zur Real World Evidence (RWE). RWD werden durch observatorische Studien erhoben und können in allen Phasen des Drug Lifecycles wertvollen Input liefern. Die Bedeutung von RWD ist vielfältig und kann u.a. helfen, Aufschluss über tatsächliche Verwendungsmuster des Medikaments oder Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu liefern oder noch ungedeckten hohen medizinischen Bedarf aufzudecken. Neben den vielen Vorteilen gibt es eine wesentliche Einschränkung: durch die Heterogenität der Daten ist eine Auswertung extrem komplex und zeitaufwändig. Um RWD besser zu kanalisieren, startete die FDA 2008 die Sentinel Initiative, ein nationales elektronisches System mit vielen Datenpartnern, um die Performance von FDA regulierten Produkten systematisch zu beobachten. Anhand eines Fallbeispiels zeigte Prof. Bartels, dass trotz des Sentinel Programms eine Fragestellung erst nach 4 Jahren final publiziert werden konnte. Dies ist nicht adäquat und in der Praxis wenig hilfreich. Der Schlüssel liegt hier in der zeitnahen Generierung von RWD.

RWD werden vermehrt in Kombination mit randomisiert kontrollierten Studien (RCT) verwendet, um z.B. einen Arm zu „ersetzen“, wenn auf vorhandene RWD zurückgegriffen werden kann. So können langfristig Kosten gespart werden.

Trotz hoher methodischer Fachkenntnisse sollte die Auswertung der RWD jedoch nicht den IT-Fachleuten allein überlassen werden. Erst durch die Interdisziplinarität kann aussagekräftige RWE generiert werden, die u.a. wichtigen Aufschluss auf epidemiologische Fragenstellen geben kann.

Patienten Rekrutierung und Retention mit Social Media und Apps

Einen sehr konkreten Einblick in die Verwendung neuer Medien im Bereich der klinischen Studien lieferte Dr. Wolfgang Summa, Sen. Director Clinical Applications & Innovation, Merck KGaA. Fast alle Studien leiden unter einer Verzögerung in der Rekrutierung, was u.a. darauf zurückzuführen ist, dass nur 5% aller Patienten an klinischen Studien teilnehmen. Gründe hierfür sind unter anderem, dass vielen

Patienten die Möglichkeit der Teilnahme an klinischen Studien überhaupt nicht bewusst ist. Aber selbst einmal rekrutiert, gibt es eine fast 20%ige Drop-Out Rate (laut 2018, CHI). Dies basiert oft darauf, dass den Teilnehmern zu Anfang der Studie nicht voll umfänglich klar ist, was auf sie zukommt und vor allem wie groß der Umfang ist.

Für beide Fragestellungen können neue Medien Unterstützung liefern. Im Falle der verzögerten Rekrutierung berichtete Herr Dr. Summa von einer Pilotstudie, in der über eine Facebook Kampagne Teilnehmerinnen für die Studie gewonnen wurden. Die Auswahl der Studie erfolgte nicht zufällig, sondern die Faktoren, dass es sich um eine chronische Erkrankung handelt und Frauen im Alter von 25-40 angesprochen wurden, wurden günstig für die Einbindung über soziale Medien erachtet. Von 1351 Patienten, die über die Social Media Kampagne zur Infoseite geleitet wurden, blieben nach diversen Auswahlmechanismen insgesamt 39 tatsächliche Teilnehmer für die Studie. Trotz dieser auf den ersten Blick geringen Zahl wurde die Pilotstudie als Erfolg gewertet, da die Rekrutierungszeit um 2 Monate verkürzt werden konnte. Eine Methode, die Drop-out Rate zu verkleinern, ist der Einsatz von elektronischen Einverständniserklärungen (electronic informed consent, eICF). Durch die Einbindung von Hyperlinks, animierten Grafiken, dem Einsatz von unterschiedlichen Schriftarten/-farben/-größen sowie der Möglichkeit Teile zu markieren, die unverständlich sind um sie später mit dem Prüfarzt zu besprechen, verbringt der Studienteilnehmer mehr Zeit mit dem eICF, hat die Möglichkeit weitergehende Infos direkt abzurufen und das Verständnis der Studie wird somit erhöht. Das eICF ersetzt nicht die Patienten-Arzt Interaktion, erleichtert aber auch dem Prüfarzt die Interaktion und Arbeit (Versionskontrolle, Amendments etc.). Trotz der überwiegenden Vorteile gibt es von regulatorischer Seite noch Diskussionsbedarf, so Herr Dr. Summa. So sollte z.B. eine gedruckte Version des eICF am Prüfzentrum vorhanden sein, die elektronische Signatur sei nicht in allen Ländern akzeptiert und Patientennamen außerhalb des Prüfzentrums zu speichern sei in einigen Ländern ein Datenschutzproblem. Ein gangbarer Zwischenweg ist die „Print-To-Sign configuration“, die von den Behörden akzeptiert wird. Gute Erfahrungen, um Patienten enger an die Studie zu binden, habe man mit einer „digital patient engagement app“ gemacht, die z.B. einen übersichtlichen Terminkalender zeigt und weiterführende Infos zur Krankheit liefert.

Good Practices

EU und ICH: Überblick über den aktuellen Stand

Einen Überblick über aktuelle Änderungen in EU und ICH lieferte Prof. Dr. Barbara Sickmüller vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Kontrovers diskutiert wird die Verordnung der EU über die Bewertung von Gesundheitstechnologien (HTA), die Innovation fördern, die Wettbewerbsfähigkeit stärken und dazu beitragen soll, dass Patienten schneller von wirksamen HTAs profitieren. Doppelte Arbeit soll eingespart werden, da nun eine Bewertung auf europäischer Ebene durch das EuNetHTA vorgenommen werden soll und nicht einzeln in jedem Mitgliedstaat (MS). Kritisch aus deutscher Sicht ist hier vor allem der unterschiedliche Standard in den MSs, so dass eine Einigung momentan in weiter Ferne liegt und eine Finalisierung des Dossiers vor den Europawahlen im Mai 2019 unwahrscheinlich ist.

Im Oktober 2018 brachte die EMA ein Q&A Paper über das Risiko einer Kontamination von Vakzinen mit dem BSE-Erreger heraus, vor allem auch vor dem Hintergrund der Impfmüdigkeit.

Frau Prof. Sickmüller berichtete ebenfalls über ein Reflection Paper von Anfang des Jahres, in dem die EMA eine verstärkte Studienteilnahme von unterrepräsentierten Populationen fordert, insbesondere gebrechliche und/oder ältere Menschen und möchte hierfür grundlegende Instrumente zur „baseline characterization“ liefern, damit die mit einer Studienteilnahme verbundenen Risiken besser eingeschätzt werden können.

Nach 25 Jahren nennt sich das ICH um in „International Council (vormals Conference) for Harmonisation“ und erweitert seine Mitglieder um zwei weitere Staaten, China und Singapur, sowie drei Beobachter, darunter die Bill & Melinda Gates Stiftung. Bereits im Januar 2017 wurde ein Reflection Paper zur „GCP Renovation“ zur Diskussion gestellt, welches Vorschläge für die Anpassung der Abschnitte ICH E8 „General Considerations for Clinical Trials“ und ICH 6 „GCP“ beinhaltet.

Weitere Addenda sind geplant zur ICH E9 (R1), „Statistical Principles for Clinical Trials“ (Auswahl von „appropriate estimands“ für die Planung, Durchführung und Interpretation von Sensitivitätsanalysen klinischer Prüfdaten in Phase III Studien), ICH E11 (Einbindung von Kindern in klinischen Prüfungen, insbes. der Gebrauch von Extrapolation in pädiatrischer Medikamentenentwicklung) und ICH E17 (der Gebrauch von „pooled population“ in globalen Studien).

Good Distribution Practice – Aktuelle Herausforderungen

Michael Fleischer, Director Quality-Transport bei World Courier gab einen spannenden Einblick in die Entwicklung der Good Distribution Practice (GDP) seit der Leitlinienimplementierung im November 2013. Er teilt diese 5 Jahre in 3 Phasen:

1. Unglaublichkeit, nicht umsetzbar, 2. Abwarten, was andere machen, wie die Behörden damit umgehen, 3. Finale Implementierung, da die Leitlinie sich bewährt hat und bleibt. Sowohl im IMP-Versand, als auch im Probenversand innerhalb klinischer Studien ist die Supply Chain konventioneller, oft unterschiedlicher Courier, Express und Parcel (CEP) Provider sehr ähnlich und führt meist über mehrere Stationen (Sites, Hubs) zum finalen Ziel. Die Zukunftsvision sieht einen einzelnen spezialisierten Logistics Service Provider (LSP) für die gesamte Lieferkette vor, der u.a. das IMP direkt von der Produktion zur Site liefert oder noch weiter gedacht direkt zum Patienten. Für diesen unmittelbaren Transport sind die Regularien sehr komplex, dennoch sollte dies das Ziel sein.

Die Herausforderungen an die logistischen Abläufe im pharmazeutischen/klinischen Markt werden z.B. durch multinationale Studien, Studien in Schwellenländern und Spezialprodukte immer komplexer. In der Realität treten diverse Störfaktoren, wie z.B. Unwetter, politische Unruhen oder mechanische Probleme auf, die z.B. zu starken Temperaturschwankungen und dem Verlust von Transparenz in der Lieferkette führen können. Dies wird sich auch in Zukunft nicht ändern, nach Schätzungen werden im Jahr 2020 über die Hälfte der 50 meistverkauften Arzneimittel Transport und Lagerung bei 2-8°C erfordern. Mittlerweile attestiert auch die WHO in ihren technischen Reports,

dass die Risiken beim Transport vergleichbar mit den Risiken bei der Herstellung sind, was sich auch im Umfang der neuen GDP Richtlinie (2015/C 95/01) widerspiegelt. Ein harmonisiertes, globales GDP Konzept gibt es bisher nicht, jedoch hat PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) GDP auch als Kerngebiet definiert und setzt den Stellenwert mittlerweile mit GMP gleich, so dass GDP zukünftig auch im Rahmen von GMP Inspektionen betroffen sein kann.

Nach fünf Jahren EU GDP Guideline steht definitiv fest, dass diese bleiben wird und in Zukunft einen immer wichtigeren Stellenwert einnehmen wird.

GCP Hot Topics

Aktuelle Themen im GCP Bereich präsentierte Gabriele Schwarz vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, die alle einen gemeinsamen Nenner aufwiesen: IT/Digitalisierung.

Bei Inspektionen durch die Behörde ist vor allem oft der (electronic) Trial Master File ((e)TMF) Anlass für Beanstandungen. Die neue Guideline zum (e)TMF soll nun detailliertere Informationen geben, was und in welcher Form im (e)TMF abgelegt werden muss, damit Vorgänge und vor allem Änderungen exakt nachvollzogen werden können. Über 200 Seiten Kommentare, die bis zum August 2017 eingegangen waren, wurden eingearbeitet und das Dokument befindet sich derzeit im EMA Review (die finale Version liegt inzwischen vor). Laut neuer Guideline müssen vor allem auch unterstützende Dokumente wie Meeting Minutes, Entwürfe, alte finale Versionen abgelegt werden, wenn diese zur Rekonstruktion der Studiendurchführung wichtig sind. Auch E-Mails müssen verstärkt abgelegt werden, um z.B. Entscheidungen oder Genehmigungen zu belegen. Das (e)TMF hat eine Doppelfunktion: zum einen dient es der Archivierung, aber auch der Nachhaltung auf Tagesbasis.

Durch die wachsende Bedeutung der elektronischen Systeme/Daten in klinischen Prüfungen widmet sich nun eine eigene Guideline diesem Thema und soll die bisherige Leitlinie und Q&A der EMA ersetzen. Die neue Leitlinie wird im März/April 2019 zur „Public Consultation“ erwartet, so dass zu diesem Zeitpunkt noch kein finalisierter Inhalt vorliegt.

Als letzten Punkt stellte Schwarz die Q&A der GCP Inspector's Working Group als gute Quelle für EMA hot topics am Beispiel von „Trial-related procedures at subject's home“ vor. Laut ICH-GCP und geltendem EU Recht ist diese Praxis nicht grundsätzlich verboten, sondern unterliegt der nationalen Rechtsprechung. Zusätzlich zu den legalen Rahmenbedingungen gibt es jedoch einige Aspekte, die Sponsoren beachten sollten. Diese umfassen z.B. die Rechtfertigung, warum ein Patient zu Hause behandelt werden sollte, die Einschätzung von assoziierten Risiken und eine exakte Dokumentation aller vorgenommenen Aktivitäten.

Pünktlich um 17:15 beendete Martin Krauss das 26. Symposium und verabschiedete das Plenum, das bis zum Ende den exzellenten Vorträgen aufmerksam folgte und aktiv mitdiskutierte.