

Neue Ansätze in der Klinischen Forschung – Europa rückt zusammen

Bericht über das 30. Symposium des Bundesverbands Medizinischer Auftragsinstitute (BVMA) e.V. am 25. November 2022

*Dr. Anna Hammer, Dr. Andrea Karl
Winicker Norimed GmbH, Nürnberg und BVMA e.V.*

Das 30. BVMA-Symposium konnte in diesem Jahr wieder als reine Präsenzveranstaltung durchgeführt werden. Das Get-Together am Vorabend fand im großen Rahmen im Sea Life Aquarium in München statt.

Die Moderation des Symposiums leiteten Martin Krauss, Ralf Freese und Dr. Yvonne Rollinger vom BVMA-Vorstand mit Unterstützung von mehreren BVMA-Mitgliedern. Der Ablauf war wieder in 4 Sitzungen à 3 Vorträgen eingeteilt. Herr Krauss führte zu Beginn der Veranstaltung die Teilnehmer durch eine kurze Zeitreise zur Entwicklung des BVMA-Symposiums während der letzten 30 Jahre.

Regulatorisches

Nach der Einführung begann die erste Vortragsreihe des Tages zum Thema Regulatorisches, welche von Ralf Freese und Dr. Dagmar Chase moderiert wurde.

EU – Überblick über den aktuellen Stand

Prof. Dr. Jens Peters

Den Anfang machte Prof. Dr. Jens Peters, Geschäftsfeldleiter Klinische Forschung und Tierarzneimittel beim Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI).

Er gab einen Überblick zu einer Reihe neuer Dokumente, die zur Clinical Trials Regulation (CTR) herausgegeben wurden.

Verschiedene europäische Kommissionen haben sich zusammengeschlossen, um Probleme bzgl. der CTR zu identifizieren und Lösungen zu finden.

Im Nutzerhandbuch zur EudraVigilance gibt es Änderungen gegenüber der alten Version (V1.5). Die Leitlinie für die Industrie, ICH E2B(R3), ist seit Juni 2022 als neue Version in Kraft getreten.

Einige ICH Leitlinien sind derzeit in Überarbeitung, z.B. soll es in der M11 Leitlinie nun auch eine klinische Prüfplanvorlage geben. Die ICH E11A (Paediatric Extrapolation) wird in Kürze zur Kommentierung freigegeben.

Die Gründung des Koordinierungszentrums für Data Analysis and Real World Interrogation Network (DARWIN EU) ist im Februar 2022 erfolgt, hier soll ein Netzwerk von Datenquellen für „reale“ Gesundheitsdaten entwickelt werden.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Empfehlungen zur Verwendung der Leitlinien im Rahmen der MDR und IVDR.

Zum Schluss berichtete Dr. Peters über einen Bericht zum weltweiten Ranking bei klinischen Prüfungen, wonach die sinkende Wettbewerbsfähigkeit Europas dazu führt, dass Europäer immer weniger Zugang zu neuen Medikamenten und Möglichkeiten haben, an bahnbrechenden klinischen Studien teilzunehmen.

GCP Renovation – ICH E8(R1)

Dr. Sigrid Balsler

Frau Dr. Sigrid Balsler, Global Biostatistics & Data Sciences Therapeutic Area Head for CNS, Retinal Health, and Emerging Areas, Boehringer Ingelheim, berichtete über die abgeschlossene Renovierung der ICH E8 Guideline.

Die E8 Leitlinie steckt den Rahmen (Was) für die Details der E6 Leitlinie (Wie). Im Oktober 2021 wurde eine endgültige Version erstellt (Step 4).

Frau Dr. Balsler stellte Aufbau und Inhalt der ICH E8(R1) vor. Kapitel 2 behandelt allgemeine Grundsätze, wie den Schutz der Studienteilnehmer und die wissenschaftliche Herangehensweise. Patienten sollen als Partner in der klinischen Studie gesehen werden, was ein frühes Einbinden nötig macht.

In Kapitel 3 & 7 geht es um die aktive Planung der Qualität und die Identifizierung von qualitätskritischen Faktoren (Risikofaktoren, Zusammenarbeit mit Behörden, Studiendesign, Einverständniserklärung etc.).

Kapitel 4 befasst sich mit der Arzneimittelentwicklung, bei der kontinuierlich gewonnene Kenntnisse genutzt werden sollen. Es gibt keine starren Studienphasen mehr, dafür eine Unterscheidung in humanpharmakologische, exploratorische und konfirmatorische Studien, sowie Nachzulassungsstudien.

Kapitel 5 behandelt Elemente des Studiendesigns, welche im Prüfplan beschrieben werden müssen, und geht auf primäre Datenerhebung und sekundäre Datenverwendung ein.

Kapitel 6 umfasst die Studiendurchführung, die Sicherheit der Teilnehmer, sowie Studienbericht und Publikationen.

Zusammenfassend bedeutet diese GCP-Erneuerung eine Änderung der Denk- und Herangehensweise in Bezug auf Studien mit einer frühzeitigen Einbindung von Interessensgruppen.

Update on ICH E6 Renovation

Gabriele Schwarz

Frau Gabriele Schwarz, Leiterin der Abteilung GCP Inspektion beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), berichtete wieder zum Thema ICH E6 (R3) Update und GCP.

Die komplette Revision und Neuorganisation der ICH E6(R2) Leitlinie wird seit September 2019 erarbeitet.

Die Leitlinie bezieht sich auf interventionelle klinische Studien mit human Arzneimitteln und nimmt auch Bezug auf einzelne Punkte aus der ICH E8(R1) Leitlinie. Es sollen technologie-unabhängige und medien-neutrale Standards erstellt werden.

Patienten und Forscher sollen in die Entwicklung der Leitlinie eingebunden werden, um ausreichend klare GCP-Standards und eine möglichst große Flexibilität bei der Implementierung in Einklang zu bringen. Auch kontinuierliche Webkonferenzen mit Interessensvertretern sollen die Transparenz während der Entwicklung der Richtlinie sicherstellen. Im April 2021 wurden die Draft Principles auf der ICH Webseite veröffentlicht.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Renovierung der E6 Leitlinie noch einige Zeit in Anspruch nehmen wird. Die Herausforderung besteht v.a. darin, einerseits genau und andererseits nicht zu detailliert zu sein. Bis Mitte 2024 soll die Übernahme des technischen Dokuments erfolgen.

Decentralized Clinical Trials

Der zweite Teil des Vormittags wurde moderiert von Herrn Martin Krauss und Frau Silke Wendler und behandelte das aktuell spannende Thema Decentralized Clinical Trials (DCTs).

Dezentrale klinische Studien – Konzepte der Pharmazeutischen Industrie

Dr. Alexander Kainz

Herr Dr. Alexander Kainz vom Regulatory Affairs Team der Novartis Pharma GmbH gab einen aktuellen Überblick über die Durchführung von DCTs.

Bei DCTs finden einige oder alle erforderlichen Untersuchungen außerhalb des Prüfzentrums statt, wobei digitale Technologien und andere unterstützende Dienste eingesetzt werden, um die Teilnahme für die Patienten zu erleichtern. Die Covid-19-Pandemie hat den Wert des DCT-Modells bereits gezeigt, da Studien nur durch Technologien wie Telemedizin, Remote-Einwilligung und direkten Versand der Studienmedikation an Teilnehmer überhaupt weiterlaufen konnten. Ein Antrag von Novartis bei den Bundesoberbehörden (BOB), „remote SDV“ auch nach der Pandemie fortzuführen, wurde jedoch abgelehnt.

Laut Dr. Kainz verfolgt Novartis derzeit drei mögliche Konzepte: DCT-Elemente zu regulären Studien hinzufügen, einen Hybrid-/Remote-Arm hinzufügen oder an speziellen Initiativen für DCTs teilnehmen. Leider finden Studien, welche die ersten beiden Konzepte verfolgen, aufgrund von Einwänden der beteiligten Ethikkommissionen nicht in Deutschland statt. Die Initiative Trials@Home führt derzeit jedoch eine Machbarkeitsstudie zu DCTs durch, bei der Deutschland als „reporting member state“ fungiert.

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass es zwar zahlreiche Konzepte für DCTs, aber noch mehr Hürden gibt. Auch die Pandemie hat den Weg für den dezentralen Ansatz nicht so sehr geebnet, wie zu erwarten war, aber Initiativen wie T@H und die kommende EU-Empfehlung sind ermutigend.

Dezentrale klinische Studien aus Patientensicht

Sally Hofmeister

Als Teil des Community Advisory Boards der World Duchenne Organization sprach Sally Hofmeister über die Chancen und Hürden von DCTs aus Sicht von Patienten/Angehörigen.

DCTs bieten Patienten viele Vorteile, u.a. werden Zeit und Ressourcen gespart, wenn es weniger Termine an Studienzentren gibt. Zudem lassen sich virtuelle Termine oder Untersuchungen zuhause besser in den Alltag integrieren. So können auch Patienten, welche aus Familien mit wenig zeitlichen und finanziellen Ressourcen stammen, teilnehmen. Bei seltenen Erkrankungen sind Studien aufgrund des langen Zulassungsprozesses oft die einzige Möglichkeit, eine Behandlung zu erhalten. Durch die o.g. Vorteile kommt es potenziell zu einer besseren Rekrutierung und Retention, was zu schnelleren Studienergebnissen führt.

Nachteile sieht Frau Hofmeister im ggf. reduzierten Kontakt mit dem Fachpersonal, was den Aufbau einer vertrauensvollen Beziehung erschwert. Zudem haben die Patienten Sorge bzgl. (unerwarteter) Nebenwirkungen und der zusätzlichen Verantwortung für sich und die Studie.

Zusammenfassend sind DCTs aus Sicht der Patienten v.a. für unkomplizierte Protokolle und Medikamente mit einem sicheren Profil oder als Hybrid-Studien geeignet. Wichtig ist ein ausführliches Training der Patienten, regelmäßiger Kontakt zum Fachpersonal, einfache Tests mit wenig Aufwand und bereits vorab ein Plan zum Teilen der Studienergebnisse.

Wünschenswert wäre auch die Einbeziehung der Patienten/Patientenorganisationen bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls!

Dezentrale klinische Studien aus regulatorischer Sicht

Olaf Schnurbusch

Der letzte Redner des Vormittagsprogramms war Herr Olaf Schnurbusch, GCP-Inspektor beim Paul-Ehrlich-Institut.

Die Pandemie hat die Durchführung klinischer Prüfungen verändert und zu einer Intensivierung der Einbindung/Nutzung digitaler Strukturen geführt. Wie bereits dargelegt, ist die Implementierung von dezentralen Elementen in Studien bei der aktuellen Rechtslage in Deutschland derzeit nur in Ausnahmefällen möglich. Dezentrale Elemente können u.a. die digitale Patienteninformation (eConsent) (als Zusatzangebot zum herkömmlichen Verfahren vor Ort), den direkten Versand von Prüfpräparaten (sofern Lagerung und Verabreichungsweg es zulassen), Hausbesuche, sowie externe Datenerfassung (ePROs, Wearables) umfassen. Bezüglich eConsent gibt es verschiedene Möglichkeiten die Einwilligungserklärung zu unterschreiben, diese müssen jedoch immer den nationalen Gesetzen hinsichtlich der Akzeptanz von elektronischen Signaturen entsprechen (in Deutschland derzeit nicht möglich). Bei externer Datenerfassung muss besonders darauf geachtet werden, dass ein angemessener Schutz der personenbezogenen Daten in allen Phasen des Prozesses in Übereinstimmung mit der DSGVO vorliegt.

Das für Ende 2022 erwartete DCT Recommendation Paper der EMA sowie entsprechende nationale Vorschriften sollen künftig den Einsatz von DCT-Elementen in klinischen Prüfungen in der EU bei gleichzeitiger Wahrung von Patientensicherheit, Datenzuverlässigkeit und Transparenz erleichtern.

CTR / CTIS – Erste Erfahrungen

Die drei Vorträge der ersten Nachmittagssitzung befassten sich mit der Clinical Trial Regulation (CTR) und dem Clinical Trials Information System (CTIS). Die Moderation wurde von Dr. Martine Dehlinger-Kremer und Dr. Bettina Bergtholdt geleitet.

Erste Erfahrungen aus Sicht einer Bundesoberbehörde

PD Dr. Thomas Sudhop

Dr. Sudhop, Direktor der Abteilung Informationstechnik und Klinische Prüfung beim BfArM, berichtete aus Sicht der Bundesoberbehörde (BOB) über erste Erfahrungen mit der CTR / CTIS.

Wesentlichen Elemente des neuen Antragverfahrens sind die koordinierte Bewertung der Unterlagen durch einen berichterstattenden Mitgliedstaat (RMS) (Teil I) und die rein nationalen Elemente (Teil II). Letzteres wird in Deutschland über den Geschäftsverteilungsplan an eine zuständige Ethikkommission (EK) zugeteilt. Die gesamte Kommunikation zwischen allen Beteiligten erfolgt über das CTIS.

In der CTR sieht Dr. Sudhop Chancen für eine erleichterte und beschleunigte Genehmigung multinationaler klinischer Prüfungen, auch Ausweitungen bereits genehmigter Prüfungen werden vereinfacht. Die Rekrutierungschancen sollten sich erhöhen, da frühzeitig umfangreiche Informationen für die Öffentlichkeit verfügbar sind. Andererseits bedeutet die Beschleunigung des Verfahrens und die schnellere öffentliche Berichterstattung (12 Monate nach Studienende) für alle Beteiligten kürzere Fristen.

Zusammenfassend ist nach einem Jahr CTR ein deutlicher Mehraufwand bei BOB, EKs und Antragstellern zu nennen, wobei die obligate Zusammenarbeit zwischen Behörden und EKs weitgehend reibungslos verläuft. Noch liegen die Zahlen der Neuanträge deutlich hinter den Erwartungen. Verbesserungsbedarf besteht bei der CTIS-Performance und -Stabilität.

Erste Erfahrungen aus Anwendersicht

Dr. Iris Romero Matuschek

Frau Dr. Romero Matuschek, Senior Manager Global Regulatory Affairs bei ICON, berichtete aus Anwendersicht (CRO) über erste Erfahrungen mit der CTR/CTIS.

Dr. Matuschek konnte bereits Erfahrungen mit mehreren unterschiedlichen Einreichungen und Transitionen nach CTR sammeln und hat verschiedene Möglichkeiten für die Aufteilung der Rollen/Aufgaben zwischen Sponsor und CRO

detailliert dargestellt. Zusammengefasst sind das: a) alle CTIS-Rollen und die Verantwortung bleiben beim Sponsor, die CRO unterstützt lediglich bei der Vorbereitung der verschiedenen Pakete, b) die CRO ist für die Part II Beantragung verantwortlich, c) die CRO kümmert sich auch um Antrag, Meldungen etc., wofür die CTAdmin Rolle an die CRO delegiert wird.

Auch bei der Submission gibt es unterschiedliche Strategien, bezogen auf Part I und II, wobei die Paralleleinreichung derzeit am interessantesten erscheint. Unterschiede bestehen v.a. beim Zeitfaktor. Bisher wurden Submission Timelines immer komplett ausgeschöpft, d.h. auf Seite des Einreichenden wurde das Verfahren so bisher nicht verkürzt.

Zusammenfassend gibt es massiven Verbesserungsbedarf beim CTIS, v.a. bezüglich der Stabilität und Funktionalität.

Erste Erfahrungen aus Sicht der Ethikkommissionen

Dr. Sieglinde Wilkes

Frau Dr. Wilkes, geschäftsführende Ärztin der EK der LMU München, berichtete von ihren Erfahrungen mit der CTR/CTIS.

Frau Dr. Wilkes erläuterte Struktur und Arbeitsweise einer deutschen EK im europäischen Vergleich. So gibt es in Deutschland ein föderales Prinzip, d.h. eine von mehr als 30 EKs aus dem Geschäftsverteilungsplan wird bei Antragstellung durch die BOB zugewiesen.

Aus Sicht der EK funktioniert CTIS im Prinzip, allerdings gibt es noch etliche technische und organisatorische Grenzen. Frau Dr. Wilkes empfiehlt den Best Practice Guide zur Benennung von Dateien zu nutzen, um die Differenzierung alter und neuer Dokumente zu ermöglichen. Nennenswert ist auch, dass der Sponsor aktualisierte Dokumente bei den ursprünglich eingereichten Dokumenten im Antragsdossier ergänzen muss.

Als problematisch wird seitens der EK gesehen, dass die Zeitfenster für Bearbeitungen sehr eng sind.

Speziell zur Transition laufender Studien ist anzumerken, dass die CTR keine „transitioning application“ kennt. Aus deutscher Sicht muss also der Prozess wie bei einem neuen Antrag ablaufen. Wichtig ist, dass abweichend von einer früheren Q&A, alle verfügbaren Dokumente einzureichen sind. Dies gilt auch für Unterlagen zu Prüfern und Prüfstellen.

Zusammenfassend wären eine Schnittstelle für Teil-II-Unterlagen, die Harmonisierung der deutschen und europäischen Fristen für Bewertungsverfahren bei klinischen Prüfungen, sowie eine stärkere Kooperation europäischer EKs wünschenswert. Frau Dr. Wilkes empfiehlt, sich vor einer Einreichung Rat bei einer EK zu holen.

Innovation und Digitalisierung

Der zweite Teil der Nachmittagssitzung unter der Leitung von Frau Dr. Rollinger und Herrn Dr. Garcia griff Themengebiete rund um Innovation und Digitalisierung in der klinischen Forschung auf.

Künstliche Intelligenz in der klinischen Forschung

Prof. Dr. Timo Schinköthe

Prof. Schinköthe, Gründer und Geschäftsführer von CANKADO, bestritt den nächsten Vortrag mit Fokus auf der Nutzung von Künstlicher Intelligenz (KI) und deren Potenzial für die Zukunft der klinischen Forschung.

KI beschreibt eine neue Art der Softwareentwicklung, bei der die Programmierung nur den Rahmen steckt und die volle Funktionsfähigkeit erst in der Trainingsphase erreicht wird. Dabei stellt sich zunehmend die Frage nach der Evaluierung/Validierung solcher Software und dem Endpunkt für deren Weiterentwicklung. Ziel ist es mit Hilfe KI-gestützter Prognosen frühzeitig und zielgerichtet in Prozesse eingreifen zu können, bevor Schaden entsteht. Dies würde auch im Gesundheitssystem deutlich Ressourcen sparen. Ein Beispiel dafür ist die Verwendung von KI in der Kardio-Onkologie. Hierbei wird anstatt eines regulären 12-Kanal-EKG ein Einzelkanal-EKG verwendet. Eine trainierte KI befreit die Daten von Artefakten, welche durch die Verwendung des einfacheren EKGs unter realen Bedingungen entstehen. Die Zeit bis zur Diagnose kann so KI-gestützt von 6 Tagen (Routineversorgung in Deutschland) auf unter 20 Minuten reduziert werden. Weitere Beispiele sind die dynamische Anpassung von ePRO-Intervallen oder die Vorhersage von Studienabbrüchen auf Basis von KI-Berechnungen. Ferner hat CANKADO mit der „OMCAT“ die weltweit größte KI-Studie in der Onkologie initiiert. Auch hier ist das Ziel, (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse KI-gestützt durch rechtzeitiges Intervenieren gezielt zu verhindern, bevor diese überhaupt auftreten.

GAMP 5 und technologische Innovationen im GCP-regulierten Umfeld

Oliver Herrmann

Das erklärte Ziel von Oliver Herrmann, Gründer und Geschäftsführer von QFINITY, war es, die Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) 5, dem Publikum näher zu bringen.

Seit 1994/95 der erste Entwurf erschien, hat sich der GAMP Supplier Guide stetig weiterentwickelt. Im August 2022 erschien die GAMP 5 Second Edition, welche sich mit leistungsstarken computergestützten Systemen und modernster Softwareentwicklung im GxP-Umfeld auseinandersetzt. Der Schwerpunkt liegt dabei auf Qualität und Patientensicherheit statt rein auf der Einhaltung von Vorschriften, um stetige Innovation zu ermöglichen. Das Konzept des „kritischen Denkens“ wurde neu eingeführt. Dieses fördert intelligentere Ansätze, um neue Technologien, die in unserer zunehmend digitalen Welt mittlerweile alltäglich sind, effektiver zu nutzen. „Kritisches Denken“ führt durch Hinterfragen aktueller Annahmen und Anwendung eines risikobasierten Ansatzes (Qualitätsrisikomanagement nach ICH Q9) außerdem auch zu smarterer Validierung.

Gemäß EMA liegt die Verantwortung für die Validierung von computergestützten Systemen, die in klinischen Prüfungen verwendet werden, beim Sponsor, der in der Lage sein muss, den EU-Behörden den Zugang zu allen Unterlagen über die Qualifizierung und Validierung zu gewähren.

Real World Data und innovative Designs

Dr. Wolfgang Summa

Dr. Summa, Abteilung R&D Digital and Data Transformation der Merck Healthcare KGaA, schloss den letzten Vortragsblock mit seinen Ausführungen zur Verwendung von Real-World-Data (RWD) in der klinischen Forschung.

RWD wird in der klinischen Entwicklung zunehmend verwendet, um z. B. Studien dort zu unterstützen, wo Randomisierung keine gute Option ist, und um Informationen über die Nutzung von Medikamenten in der Standard-Patientenversorgung zu liefern. Mit der Verbreitung von Technologien im Gesundheitswesen hat die Verfügbarkeit von RWD zugenommen, und neue technische Möglichkeiten (z.B. KI) ermöglichen zudem eine schnellere und zuverlässigere Analyse. Das Operational Design Center (ODesA) nutzt RWD zur Bewertung aktueller und zukünftiger Szenarien, um Studiendesigns zu optimieren und so die Wahrscheinlichkeit des Erfolgs klinischer Prüfungen zu erhöhen. Richtlinien der FDA und das DARWIN EU der EMA werden künftig die Verwendung von RWD in der klinischen Entwicklung regulieren und fördern.

Ein weiteres Einsatzgebiet für RWD bei klinischen Studien ist die Verwendung eines Kontrollarms basierend auf RWD und KI-Simulationen in Situationen, in denen ein echter Kontrollarm innerhalb der Studie unethisch wäre. Der externe Kontrollarm kann dabei auf historischen Daten basieren und/oder computergestützt erzeugt werden. Datenquellen sind Produkt- und Krankheitsregister, elektronische Krankenakten oder auch ePROs/Wearables.

Kurz nach 17 Uhr beendete Herr Krauss das Symposium und gab einen Ausblick auf das 31. BVMA-Symposium, welches am 24. November 2023 im Holiday Inn Munich City Centre stattfinden wird. Bis zum nächsten Jahr!