



Ergänzende Empfehlungen zum Europäischen Dokument *Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic*

Angesichts der Auswirkungen der Pandemie auf die europäischen Gesundheitssysteme haben die europäischen Behörden am 20. März 2020 eine Leitlinie veröffentlicht, die Sponsoren Handlungsempfehlungen an die Hand gibt mit Blick auf klinische Prüfungen und die daran teilnehmenden Personen. Die Leitlinie findet sich sowohl auf der Homepage der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA)¹ als auch in der Rechtssammlung der Europäischen Kommission (Eudralex, Volume 10)².

Obwohl es sich bei der Leitlinie um ein harmonisiertes Paket von Empfehlungen auf EU-Ebene handelt, das von deutscher Seite miterarbeitet und vollumfänglich unterstützt wird, gibt es in vielen EU-Mitgliedsstaaten, so auch in Deutschland, spezifische nationale Gesetze und Leitlinien in Bezug auf bestimmte Themenbereiche in klinischen Prüfungen, die berücksichtigt werden müssen und Vorrang vor den europäischen Empfehlungen haben können. Dies bedarf insofern einer näheren Betrachtung und Interpretation. Zu diesen Themenbereichen gehören insbesondere temporär anzuwendende Maßnahmen für den Quelldatenabgleich, sofern ein Vor-Ort-Monitoring in den Prüfzentren aufgrund der COVID-19 (Coronavirus)-Pandemie nicht angezeigt ist sowie die Versendung von Prüfearzneimitteln zum Prüfungsteilnehmer, sofern deren Abgabe an den Prüfungsteilnehmer im Prüfzentrum nicht möglich ist.

1. Empfehlungen zur Durchführung von Remote Monitoring

Es ist zunächst durch eine Risikoanalyse festzulegen, zu welchem Zweck, zu welchen Zeitpunkten und in welchem Umfang das Monitoring in der betreffenden, klinischen Prüfung trotz der Einschränkungen durch die COVID-19-Pandemie erforderlich bleibt. Soweit dies gegeben ist, wird dringend empfohlen, ein Remote Monitoring in Form von Telefon- und/oder Video-Visiten auf wesentliche Kerndaten und -prozesse zu beschränken, um eine unnötig hohe Belastung für Prüfer und Prüfteam zu verhindern. Hierzu gehören üblicherweise für die kontinuierliche Nutzen-Risiko-Bewertung erforderlichen Daten wie die Verifizierung der Einhaltung von Ein- und Ausschlusskriterien, der verwendeten Dosen und Dosisschemata des oder der Prüfearzneimittel sowie der vollständigen Erfassung von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen (Pharmakovigilanz) und wesentlicher Zielparameter.

Die Möglichkeit eines Fernzugriffs auf Quelldaten kann als vorübergehende Lösung im Rahmen der COVID-19-Pandemie ausnahmsweise erwogen werden. Als konkrete Möglichkeit bietet sich hierfür die Einsicht in vorbereitete Studienunterlagen und -aufzeichnungen per Kamera an. Dabei müssen jedoch die essentiellen, datenschutzrechtlichen Anforderungen gewährleistet

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/guidance-sponsors-how-manage-clinical-trials-during-covid-19-pandemic>

² https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf

bleiben. Unterlagen oder Aufzeichnungen mit personenbezogenen Daten der Prüfungsteilnehmer dürfen das Prüfzentrum nicht verlassen, auch nicht als Kopie und es darf somit keine dauerhafte Speicherung außerhalb des Prüfzentrums erfolgen. Übermittlung von Daten und/oder Dokumenten jeder Art, die über die reine Übertragung eines Kamerabildinhaltes hinausgehen sowie die Verwendung von Cloud-Lösungen bleiben auch in dieser Situation grundsätzlich unzulässig. Gleiches gilt für die Übermittlung solcher Kamerabildinhalte in Drittländer. Die Informations- und Kommunikationstechnologie muss so ausgestaltet sein, dass eine DSGVO-konforme Übertragung gewährleistet ist. Im Regelfall sind die bekannten Messenger-Dienste zu diesem Zweck ungeeignet. Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf das „Whitepaper - Technische Datenschutzerfordernisse an Messenger-Dienste im Krankenhausbereich“ der Konferenz der unabhängigen Datenschutzaufsichtsbehörden des Bundes und der Länder vom 07.11.2019³.

Es ist zudem sicherzustellen, dass Video-Monitoring in Übereinstimmung mit der schriftlichen Einverständniserklärung der Prüfungsteilnehmer ausschließlich von dem autorisierten Personenkreis des Sponsors (d.h. dem klinischen Monitor bzw. Monitorin) durchgeführt wird.

Das konkrete Vorgehen muss in das datenschutzrechtlich verankerte Verzeichnis von Verarbeitungstätigkeiten als definierter Ausnahmefall mit Start- und Enddatum aufgenommen werden und steht unter dem Vorbehalt, dass nicht bekannt ist, ob die zuständigen Datenschutzaufsichtsbehörden dies bewerten.

Vor der Implementierung von Video-Monitoring-Besuchen ist es erforderlich, den Monitoring-Plan und/oder das Monitoring-Manual entsprechend zu erweitern und/oder anzupassen. Die dort vorgegebenen Instruktionen sollten ein strukturiertes Vorgehen und eine ordnungsgemäße Dokumentation gewährleisten. Der geänderte Monitoring-Plan und/oder das geänderte Monitoring-Manual sind ebenso wie die Dokumentation zur Durchführung des Videomonitorings oder sonstiger angepasster Monitoringmaßnahmen im *Trial Master File* abzulegen. Die Notwendigkeit, Eignung und Einhaltung der festgelegten Änderungen sind in periodischen Abständen zu überprüfen.

Das aufgrund der COVID-19-Pandemie angepasste Monitoring ist nach Abschluss der klinischen Prüfung im Studienbericht zusammenzufassen.

Die vorübergehende Anpassung des Monitoringplans und/oder des Monitoringmanuals macht in Deutschland keine Einreichung einer Änderungsanzeige bei der zuständigen Bundesoberbehörde und Ethikkommission gemäß § 10 GCP-Verordnung (GCP-V) notwendig, da diese Dokumente in der Regel nicht Gegenstand der Bewertung/Genehmigung sind.

2. Versendung von Prüfartikeln zum Prüfungsteilnehmer

Aufgrund der Auswirkungen der COVID-19-Pandemie kann in einzelnen klinischen Prüfungen und/oder für einzelne Prüfungsteilnehmer die Versendung von Prüfartikeln zum Prüfungsteilnehmer erforderlich werden, um entweder die Sicherheit und das Wohlergehen von Prüfungsteilnehmern zu gewährleisten und/oder die Weiterführung der klinischen Prüfungen

³ https://www.baden-wuerttemberg.datenschutz.de/wp-content/uploads/2019/11/20191106_whitepaper_messenger_krankenhaus_dsk.pdf

gemäß Prüfplan und somit die Auswertbarkeit der klinischen Prüfungsdaten aufrecht zu erhalten.

Eine Versendung von Prüfarzneimitteln an Prüfungsteilnehmer setzt grundsätzlich voraus, dass deren medizinische Überwachung gemäß Prüfplan im erforderlichen Umfang sichergestellt bleibt.

Die nachfolgend gegebenen Empfehlungen beziehen sich ausschließlich auf Prüfarzneimittel, die vom Prüfungsteilnehmer eigenständig angewendet werden.

Soweit sich ein Versand von Prüfarzneimitteln an die Prüfungsteilnehmer als erforderlich erweist, wird im Rahmen dieser Pandemie-Ausnahmeregelung eine Versendung durch das Prüfzentrum selbst favorisiert. Der Versand sollte dabei so erfolgen, dass sowohl Transport als auch Aushändigung nachverfolgt werden können. Der Empfang ist vom Prüfungsteilnehmer (beispielsweise durch Rücksendung einer datierten und unterschriebenen Empfangsbestätigung) gegenüber dem Prüfzentrum zu bestätigen.

Falls eine ordnungsgemäße Versendung durch das Prüfzentrum, beispielsweise aus Kapazitätsgründen, aus logistischen Gründen oder aufgrund spezieller Transportbedingungen für das Prüfarzneimittel nicht möglich ist, kann in begründeten Ausnahmefällen ein vom Sponsor beauftragter, direkter Transport akzeptiert werden, sofern der Sponsor einen entsprechend qualifizierten Dienstleister im Sinne eines Treuhänders hiermit beauftragt. Dieser muss vom Sponsor vertraglich verpflichtet werden, die Pseudonymisierung und gegebenenfalls Verblindung der Prüfungsteilnehmer gegenüber dem Sponsor durch geeignete Maßnahmen aufrechtzuerhalten. Sowohl die Transport- als auch Übergabebedingungen für das/die Prüfarzneimittel sollten Teil der vertraglichen Regelungen sein, so dass einerseits der Arzneimittelsicherheit und andererseits dem Schutz der Privatsphäre und persönlichen Daten der Prüfungsteilnehmer ausreichend Rechnung getragen wird. Prüfarzneimittel müssen dem Prüfungsteilnehmer oder einer von ihm bevollmächtigten Person ausgehändigt werden. Sie dürfen nicht bei Nachbarn abgegeben oder an einem Ablageort deponiert werden. Vor dem Versand ist zudem eine schriftliche Bestätigung von Dosis und Dosierungsschemas durch den Prüfer einzuholen.

Das mit dem Transport beauftragte Personal des Dienstleisters sollte dementsprechend geschult und angeleitet werden.

Da an den Dienstleister personenbezogene Daten übermittelt werden, bedarf dies eines Auftragsverarbeitungsvertrags mit dem Sponsor bzw. seinem gesetzlichen Vertreter.

Bei der direkten Versendung von Prüfmedikation sind Prüfungsteilnehmern schriftliche Anleitungen zur Lagerung und Rückgabe verbrauchter bzw. nicht verbrauchter Prüfarzneimittel zu übermitteln.

Sowohl bei der Versendung von Prüfarzneimitteln durch Prüfzentren als auch durch beauftragte Dienstleister muss deren Empfang, Verbrauch und Rückgabe in einer Form dokumentiert werden, die es dem Prüfzentrum erlaubt, seinen in ICH-GCP 4.6.3 definierten Anforderungen an die Dokumentation (sog. *drug accountability*) nachzukommen.

Im Regelfall ist die Abgabe von Prüfmedikation am Prüfzentrum mit weiteren prüfungsbezogenen Maßnahmen (z.B. diagnostischen Untersuchungen und/oder klinischen

Befundungen) verbunden. Eine diesbezügliche Änderung des Prüfplans, beispielsweise durch die Einführung einer bis dahin nicht vorgesehenen Fernbehandlung oder des Wegfalls von bislang vorgesehenen studienbedingten Maßnahmen (z. B. Laboruntersuchungen, ärztliches Gespräch etc.) bedarf in jedem Fall einer Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde und einer zustimmenden Bewertung durch die Ethik-Kommission. Daher sind die beabsichtigten Prüfplanänderungen zusammen mit den beabsichtigten Änderungen bezüglich der Prüfarzneimittelversorgung der Prüfungsteilnehmer als nachträgliche Änderung gemäß § 10 GCP-V einzureichen. Beim Einsatz von Telemedizin sind die erforderlichen Standards einschließlich der Anforderungen an den Datenschutz einzuhalten. Sollten externe Dienstleister, z. B. Pflegedienste, studienbezogene Aufgaben übernehmen, ist darauf zu achten, dass die von diesen erhobenen Quelldaten dem Prüfer übermittelt werden und die eingesetzten Personen dem Prüfer weisungsuntergeben und berichtspflichtig sind. Die Prüfstellenbeschreibungen müssen entsprechend angepasst werden. Im begründeten Einzelfall können diese Maßnahmen zum Schutz vor unmittelbarer Gefahr gemäß § 11 GCP-V erfolgen. Die unverzügliche Unterrichtungspflicht gemäß § 13 Absatz 5 GCP-V bleibt dabei unverändert bestehen.

Die Prüfungsteilnehmer sind über die geänderten Abläufe mit einer Ergänzung zur Patientinformation zu informieren und sollten hierzu ihre Einwilligung erklären.