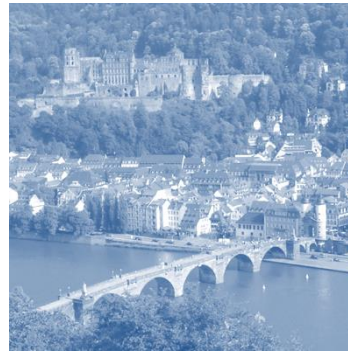




UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG



COVID 19 – Maßnahmen im Studienmanagement

- nach den Empfehlungen der Europäischen Guidance V2 (27/03/2020)
und des BfArM V1 (26.03.2020)

Dr. med. Steffen Luntz

Leiter des Koordinierungszentrums für
Klinische Studien Heidelberg

Die Europäischen Empfehlungen

Europäisches Dokument: Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic - Version 2 (27/03/2020)

Autoren:

- EMA und HMA Arbeitsgruppen, international besetzt mit Vertretern von Länder-Behörden, Inspektoraten, EKs etc.

(Clinical Trials Facilitation and Coordination Group (CTFG), Clinical Trials Expert Group (CTEG), European Commission (EC), GCP Inspectors Working Group...)

Zielgruppe:

- Alle Studienbeteiligten, von Sponsor bis Studienzentrum (nur indirekt der Patient)

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

Ergänzende Empfehlungen des BfArM*

Das BfArM hat an der europäischen Guidance mitgearbeitet und unterstützt diese.

Es hat aber am 26.03.2020 ergänzende Empfehlungen zur europäischen Guidance (V1)* herausgegeben, um die nationalen Aspekte und für Deutschland zwingend gültigen Regularien ergänzend zu würdigen.

In dem Dokument des BfArM besonders adressiert sind praktische Überlegungen zur

- Durchführung von Remote Monitoring
- Versendung von Prüfartikeln zum Prüfungsteilnehmer

*https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/KlinischePruefung/KPs_bei_COVID-19.html

Zielsetzung

Im Lichte von COVID-19:

- Handlungsempfehlungen für das Management klinischer Studien
- Umgang mit Herausforderungen, wie Quarantäne, Reise- und Terminbeschränkungen, Infektionsrisiko, reduziertes Personal, Medikationslogistik...
- Fokus: Einfluss auf Patienten und Studienablauf

Fazit:

- Kritische Risikobewertung der eigenen Studien
- Improvisieren und Priorisieren
- Dokumentieren
- Maßnahmen zügig regulativ autorisieren lassen, wo nötig

Umgang mit geplanten Aktivitäten

Start neuer Studien

- Zurückhaltung geboten,
- wenn dennoch geplant, möglichen Einfluss von COVID-19 beurteilen
- COVID-19 Studien haben natürlich Vorrang auch bei den Behörden und EKs

Maßnahmen in laufenden Studien:

Was noch nicht gestartet ist, wird ggf. ausgesetzt...

- Verschieben von Zentren-Initiierungen
- Aussetzen des Beginns der Rekrutierung
- ...

Patienten Visiten

Was ist zwingend, wichtig oder verzichtbar?

- Verschieben oder absagen
- Wechsel auf Telefonat
- ggf. Besuch beim Pat. zuhause, notfalls umleiten in Zentrum außerhalb eines Risikogebiets
(z.B. für Blutentnahme (Safety, primärer Endpunkt), Austausch Medikation...)
- Bestehen auf sicherheitsrelevanten Untersuchungen, ggf. durch externen Arzt (z.B. Hausarzt)
- In absoluten Ausnahmefällen:
Heimatnahe neue Zentren erwägen als „urgent safety measure“ mit nachträglicher Amendment-Einreichung

Zentren

Optionen (Auswahl):

- Stopp/ Unterbrechen der Studie, ganz oder nur an einzelnen Zentren (cave: Anzeigepflicht)
- Verzicht auf Neurekrutierung (abwägen)
- Schließen einzelner Zentren
 - Berücksichtigen bereits rekrutierter Patienten
- Neue Zentren nur in Ausnahmefällen als Kompensation wegfallender Zentren
 - Switch der aktiven Patienten muss auch realistisch möglich sein
- Organisation externer Untersuchungen über lokale Partner für Safety und prim. Endpunkt (Labor, Radiologie, EKG...; in das Gesundheitssystem eingebundenen Einrichtungen gelten für Routineuntersuchungen in der Regel als zertifiziert)

Protokolländerungen

- Benefit-Risk Assessment muss weiter positiv bleiben
- Einfluss der Krise auf Aussagekraft der Studie ist kritisch zu betrachten, ggf. im Austausch mit Behörde
(Scientific Advice; methodische Empfehlungen der CHMP Biostat Working Party*)
- Regelmäßige Änderungen als Amendment autorisieren lassen
Für Improvisation im Einzelfall (z.B. eine Visite eines Patienten) formelles Amendment nicht nötig: Protokollverstoß
- Änderungen des Protokolls müssen regulativ autorisiert sein, prospektive File Notes reichen nicht!!!
- Patienten sind vollständig zu informieren

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-implications-coronavirus-disease-covid-19-methodological-aspects-ongoing-clinical_en.pdf

Risiko Einschätzung

Je Studie eines Sponsors, im dokumentierten Austausch mit den entscheidenden Beteiligten

- Safety first!!!!
- Benefit-Risk Assessment muss weiter positiv bleiben
- Welchen Einfluss hat COVID-19 zusätzlich
 - z.B. veränderter Immunstatus unter Studienmedikation?
 - ggf. unterschiedlich bzgl. einzelner Studienarme?
- Im Verlauf ggf. wiederholen, anpassen und dokumentieren
- Amendment?
- Re-Consent nötig?
(ggf. unter erschwerten Bedingungen bei z.B. Quarantäne mittels Zeuge, zwei getrennten Dokumenten etc.)
- ...

Umgang mit Behörden (und EKs)

- COVID-19 bezogene Belange werden vorrangig bearbeitet
-> Hinweis „COVID-19“ im Betreff
- Es gelten unverändert die Clinical Trials Directive 2001/20/EC, AMG und GCP-V
- Maßnahmen zur Abwendung unmittelbarer Gefahr müssen vom Sponsor nachgängig, aber zeitnah und transparent angezeigt, ggf. studienweit eingeführt werden
- Planbare Änderungen bleiben ein übliches Amendment (Genehmigung vorab erforderlich)

Umgang mit Entscheidungen

- Enge, offene Abstimmung zwischen Sponsor, Zentren und Partnern (z.B. KKS)
- **Dokumentation** der Herausforderungen, Entscheidungen und Umsetzungen
- Proaktive Kommunikation mit Mit-Betroffenen, z.B. Zentren
 - Sorgen abfragen
 - Unterstützung anbieten
 - Umsetzung von Maßnahmen bestätigen lassen
 - ...

Prüfmedikation

- Verfügbar?
 - Logistik zu und ggf. zwischen den Zentren
- Alternative Verteilungswege an Patienten?
 - Aushändigung oder Versand an Pat. möglich / erforderlich?
 - Soll primär über Zentrum an den Pat. erfolgen, in Ausnahmefällen über Treuhänder des Sponsors (nach BfArM)
 - Sicherheit und Schutz der Identität für Pat. muss gewährleistet bleiben
- Lagerung
 - Anforderungen auch beim Pat. zu Hause gewährleistet?
(z.B. Kühlung)
- Dokumentation
 - Änderungen müssen dokumentiert werden, Verfahrensanweisungen schriftlich formuliert sein (Zentrum zu Zentrum), ggf. auch hier Re-Consent
 - Drug Accountability besonders wichtig
 - Evaluation der Compliance möglich?

Monitoring

Trotz wesentlicher organisatorischer Veränderungen muss Sponsor Oversight weitestgehend gewährleistet bleiben

Herausforderungen

- Reise- und Zutrittsbeschränkungen

Maßnahmen (vorübergehend):

- Off-site statt on-site Visits
- SDV kann (meist) verschoben werden
 - Zugang von außen zur e-Akte eher unrealistisch, vom BfArM aber z.B. als Videomonitoring nicht gänzlich ausgeschlossen;
 - Herausgabe der Befunde mit Pat. Name bleibt verboten, Übergabe pseudonymisierter Unterlagen an MO ist zu aufwendig
- Rücksicht auf Zentrumspersonal nehmen
 - (eingeschränkte Verfügbarkeit in Belastungssituation, Videomonitoring sehr aufwendig)
- (zeitnah) nach der Krise mehr MO-Aktivität wichtig
- Monitoring-Manual wäre zu aktualisieren (gemäß BfArM)

Protokollverstöße

- Es ist mit Protokollverstößen zu rechnen -
der Umgang damit soll den (üblichen) Regeln des Sponsors folgen
- Die Inspektoren werden großzügiger sein, wenn der Patient eher geschützt und nicht gefährdet wurde
 - File Notes, die quasi vorab Protokollverstöße autorisieren sollen, sind aber nicht akzeptabel. -> Pflicht für Amendment
- Im Studienabschlussbericht (E3) sind Protokollverstöße – wie üblich – zu würdigen, ergänzend speziell mit Blick auf COVID-19

Mehrkosten

- Mehrkosten für den Patienten sollen erstattet werden (vom Sponsor über das Zentrum, im Rahmen des rechtlich Möglichen)
- Auch die Zentren sollen mit den Kosten, z.B. für Kurier, nicht alleine gelassen werden

Fazit:

Studienmanagement im Lichte von COVID-19

- Die Behörden bestätigen den Krisenmodus
- Protokollverstöße werden erwartet, dürfen den Patienten aber nicht gefährden
- Die Behörden erwarten von den Verantwortlichen ein differenziertes, transparentes Vorgehen
 - Safety First
 - Kritische Risikobewertung der eigenen Studien, ggf. aktiv Entscheidungen treffen
 - Improvisieren und Priorisieren
 - Dokumentieren
 - Maßnahmen ggf. regulativ autorisieren lassen

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Die dargestellten Inhalte sind Auszüge und Interpretationen.
Bitte bewerten Sie individuell Ihre eigenen Studien und
beachten Sie mögliche Updates der genannten Unterlagen.

Rückmeldungen an

Dr. med. Steffen P. Luntz

Leiter KKS | Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) |

Facharzt für Anästhesiologie

Universitätsklinikum Heidelberg

steffen.luntz@med.uni-heidelberg.de

<http://www.kks-hd.de>