

Ergänzende Empfehlungen des BfArM und des PEI zur Europäischen *Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic, Version 4*

Angesichts der Auswirkungen der Coronavirus-Pandemie auf die europäischen Gesundheitssysteme haben die europäischen Behörden am 20. März 2020 eine Leitlinie veröffentlicht, die Sponsoren Handlungsempfehlungen mit Blick auf klinische Prüfungen und die daran teilnehmenden Personen an die Hand gibt.

Diese wurde erneut überarbeitet, am 04. Februar 2021 verabschiedet und als Version 4 sowohl in der Rechtssammlung der Europäischen Kommission (Eudralex, Volume 10)¹ als auch auf der Homepage der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA)² publiziert.

Bei der Leitlinie handelt es sich um ein harmonisiertes Paket von Empfehlungen auf EU-Ebene, das von deutscher Seite miterarbeitet und mitverabschiedet wurde. Einige Empfehlungen bedürfen einer näheren Betrachtung und Interpretation, auch im Hinblick auf den deutschen Rechtsraum. Hierzu gehören insbesondere temporär anzuwendende Maßnahmen für den Quelldatenabgleich, sofern ein Vor-Ort-Monitoring in den Prüfzentren aufgrund der Coronavirus-Pandemie nicht angezeigt ist.

Ergänzende Hinweise und Empfehlungen zur Durchführung von „Remote Source Data Verification“ (rSDV)

Auf eine umfassende Wiederholung der Empfehlungen der europäischen Leitlinie wird in diesem Dokument verzichtet. Stattdessen werden nachfolgend nur jene Empfehlungen aufgegriffen, die einer Interpretation und Ergänzung bedürfen oder zu denen vom Sponsor in einem Erstantrag gemäß § 7 ff. GCP-Verordnung (GCP-V) bzw. eines Antrags auf eine nachträgliche Änderung gemäß § 10 GCP-V („substantial amendment“) detaillierte Angaben erwartet werden, die belegen, dass das geplante Vorgehen dem Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen.

Unabhängig von der gewählten Methode für rSDV muss der Sponsor zunächst das schriftliche Einverständnis des Prüfers und ggf. der Einrichtung, bei der sich die Prüfstelle befindet, einholen.

Wie in der europäischen Leitlinie ausführlich dargestellt, sollte ein Fernzugriff auf Quelldokumente/ Quelldaten zum Zwecke des Monitorings nur in **begründeten Ausnahmefällen** und nur **im zwingend erforderlichen Umfang** erfolgen. Details hierzu sind der europäischen Leitlinie zu entnehmen. Remote SDV sollte nur durchgeführt werden, wenn ein angemessener Datenschutz - einschließlich der Datensicherheit und des Schutzes personenbezogener Daten - gewährleistet ist. Dies ist auch bei pseudonymisierten Daten zu berücksichtigen.

In begründeten Ausnahmefällen sieht die Leitlinie folgende drei Möglichkeiten des Quelldatenabgleichs ohne physische Präsenz des Monitors im Prüfzentrum vor:

- Die Prüfstelle stellt dem *Monitor* unter Verantwortung des Prüfers Kopien der Quelldokumente /Quelldaten zur Verfügung, in denen personenidentifizierende Informationen der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer und zu deren Privatsphäre gehörende Informationen unkenntlich gemacht bzw. geschwärzt wurden (nachfolgend vereinfacht als „geschwärzte Kopien“ bezeichnet).

¹ https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en

² <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice#guidance-on-clinical-trial-management-during-the-covid-19-pandemic-section>

- Die Prüfstelle gewährt dem Monitor unter Verantwortung des Prüfers einen direkten, kontrollierten Fernzugriff auf die Systeme, mit denen die Quelldokumente/Quelldaten verwaltet werden.
- Die Prüfstelle gewährt dem Monitor unter Verantwortung des Prüfers einen passiven Zugang zu den Quelldokumenten/Quelldaten mittels Live-Bildübertragung (z. B. Teilen des Bildschirms oder Bild-Ton-Übertragung).

Für die Implementierung sind die Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde sowie die zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission erforderlich. Zu diesem Zweck ist ein Antrag gemäß § 7 ff. GCP-V bzw. auf nachträgliche Änderung gemäß § 10 GCP-V („substantial amendment“) einzureichen. In diesem ist das geplante Vorgehen ausreichend detailliert darzulegen, beginnend mit einer Zusammenfassung der zugrundeliegenden studienspezifischen Risikobewertung. Dies kann entweder im Prüfplan im Abschnitt Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung [ICH-GCP Abschnitt 6] oder als Anhang zum Prüfplan erfolgen. Im zweitgenannten Fall ist der Anhang zum Prüfplan im Antrag miteinzureichen.

Unabhängig davon sind die im Rahmen der klinischen Prüfung zur Anwendung kommenden Standardarbeitsanweisungen und studienspezifischen Dokumente (u. a. zum risikobasierten Qualitätsmanagement [ICH-GCP Abschnitt 5.0] und zum Monitoring [ICH-GCP Abschnitt 5.18]) entsprechend anzupassen.

Die für die rSDV gewählte Methode hängt wesentlich von der Infrastruktur der Prüfstelle ab. Im Genehmigungsantrag nach § 7 ff bzw. § 10 GCP-V sind vom Sponsor insofern **alle** möglicherweise zur Anwendung kommenden Methoden für die rSDV aufzuführen, da nur die darin beschriebenen Alternativen als genehmigt gelten.

Für jede beantragte Methode sollen mindestens folgende Angaben gemacht werden:

- Benennung der Quelldokumente/Quelldaten, die im Rahmen der rSDV zugänglich gemacht werden sollen (z. B. solche zum primären Endpunkt, zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, zu wichtigen medizinischen Ereignissen oder zu den Gründen für den Ausschluss einer Prüfungsteilnehmerin oder eines Prüfungsteilnehmers aus der klinischen Prüfung);
- Darlegung der Vorkehrungen zur Datensicherheit sowie zur Sicherstellung der Vertraulichkeit der Daten und der Privatsphäre der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer.

In Abhängigkeit von der beantragten Methode sind zusätzlich folgende Angaben erforderlich:

a. Weitergabe von geschwärzten Kopien von Originaldokumenten und Unterlagen mit Originaldaten

Vom Sponsor ist im Prüfplan oder einem Anhang zum Prüfplan darzulegen:

- vom Prüfer/der Prüfstelle einzuhaltende Mindestanforderungen an die Qualität der Kopien (z. B. Format, Auflösung, Farbe);
- Methode zur Sicherstellung der Vollständigkeit der Kopien;
- Methode zur Sicherstellung der Unkenntlichmachung bzw. Schwärzung aller Informationen, die Rückschlüsse auf die Identität der Prüfungsteilnehmerin oder des Prüfungsteilnehmers erlauben sowie Darlegung vom Monitor und dem Prüfer/der Prüfstelle zu ergreifenden Maßnahmen, falls dies fehlgeschlagen ist;

- Anforderungen, um den Verlust von Quelldokumenten/Daten oder den unberechtigten Zugriff auf diese während der Weitergabe zu verhindern;
- Anforderungen an die Dokumentation zur Nachvollziehbarkeit der vom Prüfer/ der Prüfstelle weitergeleiteten bzw. vom Monitor erhaltenen und bearbeiteten Dokumente.

b. Direkter, kontrollierter Fernzugriff auf die Systeme, mit denen die Quelldokumente/Quelldaten seitens der Prüfstelle verwaltet werden

Vom Sponsor ist im Genehmigungsantrag darzulegen:

- Benennung des Systems/der Systeme, auf das/die zugegriffen werden soll (Name der Software, Version);
- Benennung des Systems für den Fernzugriff (Name der Software, Version, Anforderung an die End-zu-End-Verschlüsselung);
- Zugriffsrechte des Monitors (Zwei-Faktor-Identifizierung, Zugang limitiert auf die Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer und die im Rahmen der rSDV vorgesehenen Teile der Dokumentation, Recht zum Navigieren, ausschließliches Leserecht);
- Maßnahmen, um eine dauerhafte Speicherung von Dateiinhalten durch den Monitor zu verhindern bzw. die kurzfristige, dauerhafte Löschung von automatisch generierten, temporären Inhalten zu gewährleisten;

Vom Sponsor ist im Genehmigungsantrag eine schriftliche Erklärung abzugeben:

- Bestätigung, dass die rSDV in Übereinstimmung mit der schriftlichen Einverständniserklärung der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer ausschließlich von dem autorisierten Personenkreis (Monitor) durchgeführt wird.
- Bestätigung, dass der Fernzugriff über gesicherte Systeme/Umgebungen und Systeme/Server innerhalb der EEA/EU erfolgt und/oder Bestätigung, dass die in der europäischen Leitlinie dargelegten Bedingungen, für Daten, die außerhalb der EEA/EU übermittelt oder verarbeitet werden, Anwendung finden.

Hinweis:

Bei der Einrichtung eines Fernzugriffs bzw. der Erweiterung eines bestehenden Systems, um einen solchen Zugriff ist sicherzustellen, dass die Einrichtung bzw. Änderung entsprechend des Risikos validiert wird. Von Änderungen in laufenden Systemen ohne ausreichende Validierung (z. B. *Quick Fix Engineering updates* [QFE]) ist abzusehen.

c. Passiver Zugang zu Originaldokumenten/Originaldaten mittels Live-Bildübertragung

Vom Sponsor ist im Genehmigungsantrag darzulegen:

- Kurzbeschreibung der verwendeten Methode und der in den Prozess involvierten Parteien;
- Identifikation der für die Live-Bildübertragung verwendeten Geräte und/oder Software;
- Angewendete Sicherheitsmaßnahmen (z. B. zur Authentifizierung, zur Verhinderung unzulässiger Aufzeichnungen oder zur Übertragungssicherheit).

Vom Sponsor ist im Genehmigungsantrag eine schriftliche Erklärung abzugeben:

- Bestätigung, dass die rSDV in Übereinstimmung mit der schriftlichen Einverständniserklärung der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer ausschließlich von dem autorisierten Personenkreis (Monitor) durchgeführt wird;
- Bestätigung, dass Live-Bildübertragung über gesicherte Systeme/Umgebungen und Systeme/Server innerhalb der EEA/EU erfolgt und/oder Bestätigung, dass die in der europäischen Leitlinie dargelegten Bedingungen, für Daten die außerhalb der EEA/EU übermittelt oder verarbeitet werden, Anwendung finden;
- Bestätigung, dass eine schriftliche Erklärung des Monitors und des Sponsors vorliegt, dass
 - a) die rSDV in einer zugriffgeschützten Umgebung stattfindet;
 - b) die eingesehenen Quelldokumente/Quelldaten nicht dauerhaft gespeichert werden und
 - c) ggf. temporär gespeicherte Dateien (inkl. die automatisch vom System erzeugten) kurzfristig und dauerhaft gelöscht werden;
- Bestätigung, dass im Falle von technischen Störungen oder im Falle, dass die Sicherheit der Übertragung nicht länger gewährleistet ist, geeignete Abhilfemaßnahmen implementiert werden.

Hinweise:

Die Informations- und Kommunikationstechnologie, die von Sponsor und Prüfstelle für rSDV verwendet wird, muss grundsätzlich so ausgestaltet sein, dass eine sichere und DSGVO-konforme Übertragung gewährleistet ist. Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf das „Whitepaper Technische Datenschutzerfordernungen an Messenger-Dienste im Krankenhausbereich“ der Konferenz der unabhängigen Datenschutzaufsichtsbehörden des Bundes und der Länder vom 07.11.2019³.

Serviceanbieter für Telemedizin, die über die gemäß § 5 Abs.2 der Anlage 31b zum Bundesmantelvertrag-Ärzte geforderten Zertifikate, Gutachten und Gütesiegel verfügen⁴, könnten hierfür geeignet sein, vorausgesetzt, GCP-relevante Aspekte werden bei der Qualifizierung und Überwachung der Serviceanbieter durch den Sponsor gewährleistet.

Die Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde prüfen gemäß ihrem gesetzlichen Auftrag im Rahmen der Bewertung bzw. Genehmigung eines Antrags gemäß § 7 ff. bzw. § 10 GCP-V die Angaben im Hinblick auf die Einhaltung datenschutzrechtlicher Regelungen nur cursorisch (vgl. auch „Wirksamwerden der DSGVO – Handreichung für Ethik-Kommissionen für die Beratung bzw. Bewertung von Studien“). Das konkrete Vorgehen sollte von allen an rSDV beteiligten Parteien in deren datenschutzrechtlich verankertes Verzeichnis von Verarbeitungstätigkeiten mit Start- und Enddatum aufgenommen werden und steht unter dem Vorbehalt einer unabhängigen Bewertung durch die zuständigen Datenschutzaufsichtsbehörden.⁵

³ https://www.datenschutzkonferenz-online.de/media/oh/20191106_whitepaper_messenger_krankenhaus_dsk.pdf

⁴ https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/digitalisierung_und_innovation/videosprechstunde/kv_videosprechstunde.jsp

⁵ https://www.ak-med-ethik-komm.de/docs/intern-2018/DSGVO_Empfehlungen.pdf