

Bundesgesundheitsbl 2023 · 66:21–27
<https://doi.org/10.1007/s00103-022-03630-y>
 Eingegangen: 30. Juni 2022
 Angenommen: 17. November 2022
 Online publiziert: 16. Dezember 2022
 © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil
 von Springer Nature 2022



Dagmar Chase^{1,2} · Beate Roder^{1,3} · Iris Romero Matuschek^{1,4}

¹ Bundesverband Medizinischer Auftragsinstitute (BVMA) e.V., München, Deutschland

² Clinrex Munich, Neubiberg, Deutschland

³ Parexel International GmbH, Berlin, Deutschland

⁴ ICON (Pharmaceutical Research Associates GmbH), Mannheim, Deutschland

Klinische Prüfung von Arzneimitteln – erste Erfahrungen mit der neuen EU-Verordnung 536/2014, Herausforderungen und Chancen für Auftragsforschungsinstitute

Einleitung

Auftragsforschungsinstitute (Contract Research Organisations – CROs) leisten in der klinischen Forschung einen wichtigen Beitrag – inzwischen werden mehr als 50 % der klinischen Projekte von der pharmazeutischen Industrie (den kommerziellen Sponsoren) in Zusammenarbeit mit CROs durchgeführt – Tendenz steigend [1]. Auch akademische Sponsoren arbeiten mit CROs zusammen, z. B. dann, wenn kein universitäres Studienzentrum zur Unterstützung zur Verfügung steht und entsprechende monetäre Mittel zur Bezahlung der CRO vorhanden sind.

Das Aufgabenfeld der CROs hat sich über die Jahre stetig erweitert und beinhaltet neben klassischen Aktivitäten wie Monitoring, Datenmanagement, statistischer Auswertung und Verfassen des Abschlussberichts (Clinical Study Report – CSR) beispielsweise auch die Handhabung von Sicherheitsdaten (z. B. Safety Reporting) sowie die Einreichung der klinischen Prüfung bei der Behörde und der/den Ethik-Kommission(en).

Die am 31.01.2022 anwendbar gewordene EU-Verordnung 536/2014 (Clinical Trial Regulation – CTR) regelt neben dem Einreichungs- und Genehmigungs-

prozess von interventionellen klinischen Arzneimittelprüfungen auch die Überwachung während der Laufzeit der Prüfung sowie zum Zeitpunkt des abgeschlossenen Zulassungsverfahrens das Einreichen des kompletten CSR, sofern die Prüfung Teil des Zulassungsdossiers war (hier und im Folgenden [2] und [3]). Ein IT-System, das Clinical Trial Information System (CTIS) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), übersetzt die Verordnung in ein Online-Business-Tool mit angeschlossener Datenbank, mit dem spätestens nach Ablauf der Übergangsfristen zum 31.01.2025 gearbeitet werden muss. Dies stellt Sponsoren nun vor die Frage, welche CTIS-Funktionen an CROs übergeben und welche Aufgaben ausschließlich intern – also vom Sponsor selbst – ausgeführt werden sollen. Die CTIS-Benutzerverwaltung (User Administration), d. h. im gegebenen Kontext das Vergabe von Rollen und Zugriffsrechten (Roles and Permissions) von Sponsoren an CROs, muss von jedem Sponsor gut überlegt werden, wobei die eigenen Ressourcen, aber auch die Risiken, die in den einzelnen Tätigkeiten liegen, abgeschätzt werden müssen.

Dieser Artikel stellt die neuen Herausforderungen in der Zusammenarbeit

zwischen Sponsoren und CROs dar, beschreibt die Vorbereitung der CROs auf die neuen Aufgaben und geht insbesondere auf die User Administration des CTIS sowie die Risiken ein, die im Bereich der Veröffentlichung von Daten und Dokumenten liegen können. Sodann wird von ersten Erfahrungen der CROs berichtet, in welcher Form sie vorzugsweise von den Sponsoren in die neuen Tätigkeiten eingebunden werden. Zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Artikels (Juli 2022) konnte ein nur sehr begrenzter Zeitraum betrachtet werden, wurde das CTIS doch erst Ende Januar 2022 in Betrieb genommen. Nicht alle Sponsoren haben sofort begonnen das neue System einzusetzen, viele machen von dem Angebot Gebrauch, zunächst noch im „alten System“ zu bleiben. Auch dürften viele Sponsoren eher vorsichtig an das Outsourcing herangehen und Funktionen, die später gegebenenfalls an CROs übergeben werden, zum jetzigen Zeitpunkt noch intern besetzen. Der Artikel gibt Eindrücke der Autoren zu ersten Trends wieder, eine systematische Umfrage mit anschließender Auswertung erschien zum fraglichen Zeitpunkt noch nicht sinnvoll, wird aber für das Jahr 2023 durchaus empfohlen.

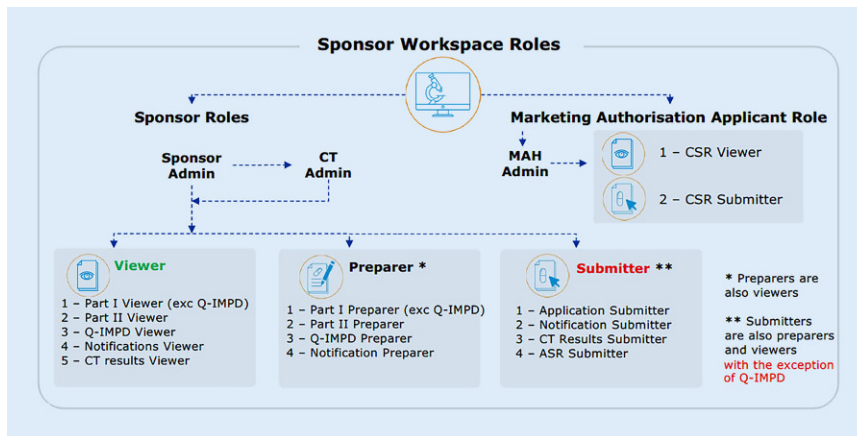


Abb. 1 ▲ Übersicht über Benutzerrollen in CTIS. ASR Annual Safety Report (jährlicher Sicherheitsbericht), CSR Clinical Study Report (Bericht zur klinischen Studie), CT Clinical Trial (klinische Studie), CTIS Clinical Trial Information System, exc Excluding, MAH Marketing Authorization Holder (Inhaber der Marktzulassung), Q-IMPDP Qualitätsteil des Investigational-Medicinal-Product-(Prüfpräparate-)Dossiers. Quelle: EMA, CTIS Sponsor Master Training, Section I Tag 2, 17.06.2022: CTTM02 Sponsor user management, Folie 17, modifiziert von D. Chase

Kritische Bereiche in der Zusammenarbeit zwischen Sponsoren und CROs im Hinblick auf CTR/CTIS

Betrachtet man die Schnittstellen zwischen Sponsoren und CROs nach Wirksamwerden der CTR, so sind 2 wichtige neue Bereiche hinzugekommen:

1. die User Administration (Benutzerverwaltung) in CTIS und
2. neue Prozesse im Rahmen der Handhabung von personenbezogenen Daten sowie kommerziell sensibler Information (Commercially Confidential Information – CCI).

User Administration: Roles and Permissions (Rollen und Zugriffsrechte)

Nach dem sogenannten Organisation-centric Approach (organisationszentrierten Ansatz) werden, ausgehend vom *Sponsor Administrator*, der außerhalb von CTIS im EMA Account Management System zugewiesen wird, die weiteren Rollen innerhalb von CTIS sowohl an Mitarbeiter des Sponsors als auch gegebenenfalls an CROs vergeben ([4]; **Abb. 1**). Der erste *Sponsor Administrator* wird entweder selbst von der EMA validiert oder von einem bereits validierten *Super User* der Organisation (höchststrangiger Benutzerverwalter, auch

External Organisation Administrator genannt) aufgesetzt. Der Sponsor muss sich für ein Konzept zur Rollenvergabe entscheiden. Folgende Rollen stehen zur Verfügung:

Der *Clinical Trial Administrator – CT Admin* (Verwalter der klinischen Studie) kann – mit Ausnahme der Rolle *ASR Submitter*, dem Einreicher des jährlichen Sicherheitsberichts (Annual Safety Report – ASR) – automatisch alle Businessrollen ausführen, und zwar als *Viewer*, *Preparer* und *Submitter* („Betrachter“, „Ersteller“ und „Einreicher“). Der *CT Admin* hat somit auf der Ebene der klinischen Prüfungen die mächtigste Rolle inne. In dieser Rolle erhält er auch den Zugriff auf den Qualitätsteil des Prüfpräparate-Dossiers (Quality Section of Investigational Medicinal Product Dossier, Q-IMPDP), was bedeutet, dass dem *CT Admin* die entsprechenden Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse offenliegen. Aus Sicht des Sponsors ist zu überlegen, ob dieser Zugriff einer CRO gewährt werden soll. Entscheidet sich ein Sponsor dagegen, so ist die Rolle des *Application Submitter* (Antragseinreichers) die nächstmächtigste Rolle, verwehrt jedoch den Zugriff auf das Q-IMPDP. Die Rolle *ASR-Submitter* sollte ausschließlich Benutzern zugewiesen werden, die gegebenenfalls entblindete Information erhalten dürfen, d. h., die nicht Mitglieder des Studienteams sind.

Veröffentlichung von personenbezogenen Daten und kommerziell sensiblen Informationen (CCI)

Artikel 81 der CTR legt fest, dass die EU-Datenbank öffentlich zugänglich sein soll, es sei denn, es bestehen für bestimmte Daten und Informationen Ausnahmen. Dazu gehören in erster Linie personenbezogene Daten von Studienteilnehmern, aber auch von Mitgliedern der Studienteams bei Sponsor und CRO sowie an der Prüfstelle; der Hauptprüfer (Principal Investigator) wird jedoch immer namentlich veröffentlicht. Des Weiteren gehört kommerziell sensible Information (CCI) zu den Ausnahmen – in Abhängigkeit vom Entwicklungsstand des Prüfpräparats. Wie immer ist der Sponsor für die Einhaltung der Anforderungen verantwortlich, muss also Qualitätsmanagement betreiben, insbesondere wenn die Aufgaben an CROs delegiert werden.

Funktionell bietet das CTIS 2 Mechanismen an, die Handhabung von personenbezogenen Daten und CCI zu bewältigen (hier und im Folgenden [5] und [6]):

3. Die meisten Dokumente müssen „for publication“ sowie „not for publication“ hochgeladen werden. Es wird erwartet, dass personenbezogene Daten und CCI in den „For-publication“-Dokumenten geschwärzt („redacted“) sind. Das Schwärzen der einzureichenden betroffenen Dokumente in Teil I und Teil II (Part I und Part II) ist ein neuer Service im Katalog der CROs.
4. Für bestimmte Dokumente und Informationen (z. B. Prüfplan, Patienteninformation und Einwilligungserklärung, Zusammenfassung der Studienergebnisse) kann der Zeitpunkt der Veröffentlichung vom Sponsor – abhängig von der Veröffentlichungskategorie der Studie – verschoben werden („deferral“), so dass die entsprechende Veröffentlichung nicht zum Standardzeitpunkt (nach der ersten Entscheidung eines betroffenen Mitgliedstaates hinsichtlich Genehmigung der klinischen Prüfung), sondern erst nach dem beantragten und genehmigten Zeitraum des Aufschubs (bzw. bei Beendigung

des Zulassungsverfahrens – was immer der frühere Zeitpunkt ist) stattfindet. Die Beantragung erfolgt bereits beim initialen Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung und kann (derzeit) während der Studie nicht verändert werden. Der Antrag auf Aufschub ist also als kritische (mit einem hohen Risiko verbundene) Aufgabe einzustufen und bedarf einer entsprechenden Überwachung der Sponsoren.

Die Punkte 1. und 2. spielen eng zusammen – es gilt also u. a. für Sponsoren, abzuschätzen, welche (derzeitige) CCI zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch immer CCI sein wird (nur solche Information darf geschwärzt werden), schließlich kann die Veröffentlichung bis zu 7 Jahre nach Studienende (in der höchsten Kategorie) verschoben werden. Ein enger Austausch (inklusive Qualitätskontrolle) mit CROs in diesem sensiblen Bereich ist unbedingt nötig, sollte sich der Sponsor entschließen, diese Aufgaben an CROs zu delegieren.

Erste Erfahrungen mit der Vergabe von CTIS-Benutzerrollen an CROs

In der aktuellen Phase der Pilotstudien zeichnen sich erste Trends für die Zusammenarbeit von (kommerziellen) Sponsoren mit CROs in CTIS ab. Die 3 am häufigsten gewählten Rollenmodelle sind in **Tab. 1** beschrieben, doch auch weitere Varianten sind möglich.

Bei großen Pharmafirmen zeichnet sich der Trend ab, eigene CTIS-Abteilungen im Haus aufzubauen und alle CTIS-Aktivitäten selbst durchzuführen. Diese Sponsoren wählen zurzeit das Modell A. Dies sind unter anderem Sponsoren, die die Einreichung ihrer Zulassungsdokumente oder die Behördeneinreichung unter der Richtlinie 2001/20/EG (Clinical Trial Directive – CTD) bereits selbst durchgeführt und lediglich die nationalen Ethikkommissions-Einreichungen an CROs vergeben hatten. Viele dieser Sponsoren sind grundsätzlich auch unter der CTR bereit, Tätigkeiten, die Teil II des Antrags betreffen, in CTIS mittelfristig an CROs abzugeben, wol-

Bundesgesundheitsbl 2023 · 66:21–27 <https://doi.org/10.1007/s00103-022-03630-y>
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2022

D. Chase · B. Roder · I. Romero Matuschek

Klinische Prüfung von Arzneimitteln – erste Erfahrungen mit der neuen EU-Verordnung 536/2014, Herausforderungen und Chancen für Auftragsforschungsinstitute

Zusammenfassung

Das neue Genehmigungsverfahren für klinische Arzneimittelprüfungen nach der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Clinical Trial Regulation – CTR) ist am 31.01.2022 in der Europäischen Union und im Europäischen Wirtschaftsraum anwendbar geworden. Die Kommunikation aller Beteiligten findet digital über das eigens dafür erstellte IT-System „Clinical Trials Information System“ (CTIS) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) statt. Dieser Artikel beleuchtet die Zusammenarbeit zwischen Sponsoren und Auftragsforschungsinstituten (Contract Research Organisations – CROs) bei der Anwendung der CTR und des CTIS. Erste Erfahrungen und beobachtete Trends werden beschrieben, wobei insbesondere auf die Benutzerverwaltung in CTIS und auf die Aktivitäten im Zusammenhang mit der Schutzbedürftigkeit von personenbezogenen Daten sowie kommerziell sensibler Information (Commercially Confidential Information – CCI) im Hinblick auf die Veröffentlichung von

klinischen Prüfungen eingegangen wird. Die Herausforderungen für CROs sind vielfältig und werden aus verschiedenen Blickwinkeln betrachtet. So muss z. B. das Qualitätsmanagement System einer CRO vorübergehend in der Lage sein, das alte System nach der EU-Richtlinie 2001/20 und das neue CTR-System zu bedienen. CTR bzw. CTIS bieten nicht nur neue Aufgaben für CROs; diese werden auf der Basis ihres Erfahrungsschatzes auch oft zum Berater der Sponsoren, z. B. hinsichtlich des Kooperationsmodells zwischen Sponsoren und CROs und/oder hinsichtlich strategischer Entscheidungen für das Einreichungsverfahren einer klinischen Prüfung. Ein Ausblick auf das mögliche Outsourcing-Verhalten der Sponsoren in der Zukunft rundet den Artikel ab.

Schlüsselwörter

Verordnung 536/2014 (CTR) · CTIS Benutzerrollen · Sponsor · Neue Aufgabenbereiche · Clinical Trial Information System (CTIS)

Clinical trials with investigational medicinal products—initial experiences with the new EU clinical trial regulation 536/2014 and challenges and opportunities for contract research organisations

Abstract

The new authorisation procedure for clinical trials on medicinal products according to Regulation (EU) No 536/2014 (Clinical Trial Regulation – CTR) became applicable in the European Union and the European Economic Area on 31 January 2022. All involved parties communicate digitally via a specially programmed IT system, the Clinical Trial Information System (CTIS), provided by the European Medicines Agency (EMA). This article highlights the cooperation between sponsors and Contract Research Organisations (CROs) when applying the CTR and CTIS.

First experiences and observed trends are described focusing on user administration in CTIS and on activities related to the protection of personal data and commercially confidential information (CCI) when clinical trials are published. Challenges for CROs are

multifaceted and are discussed from different angles. For example, it is necessary for CROs to temporarily maintain a Quality Management System that serves both “systems”: clinical trials under the EU-Directive 2001/20 as well as under the CTR. CTR and CTIS offer not only new tasks for CROs; they often become advisors for sponsors on the basis of their extensive experience, for example, regarding the cooperation model between sponsors and CROs and/or the strategic model for submission of a clinical trial. The article concludes with a look into possible future sponsor outsourcing strategies.

Keywords

EU Clinical Trial Regulation 536/2014 (CTR) · CTIS user roles · Sponsor · New tasks · Clinical Trial Information System (CTIS)

Tab. 1 Modelle für die Verteilung der User Roles (Benutzerrollen) zwischen Sponsor und Auftragsforschungsinstitut (CRO) im IT-System CTIS (Clinical Trial Information System) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)

Rollen-Modell	Ansatz	Umsetzung	CTIS-Sponsor User Roles
A	Der Sponsor behält alle CTIS User Roles in den eigenen Reihen	CROs erstellen die Part-II-Einreichungspakete und laden diese zum Austausch z. B. in einen mit dem Sponsor geteilten elektronischen Trial-Master-File-(eTMF-)Ordner hoch. Der Sponsor seinerseits kopiert die vorbereiteten Einreichungsdokumente in die entsprechenden CTIS-Sektionen und versendet die Dokumente in CTIS an die betroffenen Mitgliedsstaaten (Member States Concerned – MSCs)	Sponsor: Alle Rollen
B	Die CRO erhält direkten Zugang zu den Part-II- und Notification-Sektionen und kann so alle nationalen Part-II-bezogenen Dokumente und Eintragungen in CTIS erstellen	Der Sponsor seinerseits kann alle Part-I-Dokumente einpflegen und direkt in CTIS einen Qualitätscheck für die Part-I- und Part-II-Sektionen durchführen und anschließend bei den MSCs einreichen. CRO-Unterstützung ist zudem notwendig für nationale Dokumente und Informationen in der Form ^a - und Part-I-Sektion (Einreichungsgebühren, Übersetzungen)	Sponsor: Sponsor Administrator CT-Administrator (All Trials) Application Submitter ^c Q-IMPDP Preparer ^c Part I Preparer ^c (außer Q-IMPDP) Notification Submitter ^c CT Results Submitter ASR Submitter CRO: Part II Preparer ^c Notification Preparer ^c
C	Die CRO übernimmt die Einreichung der klinischen Prüfung in CTIS und somit alle Part-I- und Part-II-bezogenen Businessrollen sowie alle Businessrollen bzgl. Notifications	Die CRO übernimmt zusätzlich zum Modell B die Part-I-bezogenen Aufgaben sowie die Tätigkeit der Qualitätskontrolle und Einreichung (Submission) von Part I und Part II und mit der CT-Administratorrolle auch die administrativen CTIS-Aufgaben (User Management, Notices und Alerts ^b Management)	Sponsor: Sponsor Administrator CT Administrator (All Trials) ASR Submitter CRO: CT Administrator (Specific Trial) Application Submitter ^c Part I Preparer ^c (außer Q-IMPDP) Q-IMPDP Preparer ^c Part II Preparer ^c Notification Submitter ^c CT Results Submitter

ASR Annual Safety Report (jährlicher Sicherheitsbericht), CRO Contract Research Organisation (Auftragsforschungsinstitut), CT Clinical Trial (klinische Prüfung), CTIS Clinical Trial Information System, Q-IMPDP Qualitätsteil des Investigational-Medicinal-Product-(Prüfpräparate-)Dossiers

^a Die Form-Sektion ist in CTIS eine übergeordnete Sektion, deren Inhalte sich sowohl auf die Part-I-Sektion als auch auf die Part-II-Sektion beziehen

^b Notices (Mitteilungen) und Alerts (Alarmierungen) zu den klinischen Prüfungen werden in einer gleichnamigen CTIS-Sektion an den Sponsor gesendet

^c Application Submitter sind auch Preparer und Viewer, mit Ausnahme des IMPD-Q. CT Result Submitter sind auch Viewer. Notification Submitter sind auch Preparer und Viewer. Q-IMPDP Preparer, Part I Preparer, Part II Preparer sind auch gleichzeitig Viewer

len aber zunächst sich selbst in CTIS einarbeiten, bevor sie dann zu Modell B wechseln. Sponsoren wollen zum Beispiel die Businessrollen Q-IMPDP Preparer und Q-IMPDP Viewer in ihrem Haus halten, wobei die Vergabe anderer Businessrollen an eine CRO dieser Entscheidung nicht entgegensteht. Große Pharmafirmen mit einer hohen Anzahl von parallellaufenden Studien könnten sicherlich die Unterstützung von CROs und deren trainierten CTIS-Experten ab dem zweiten Jahr der CTR-Implementierung benötigen, um das erwartete hohe Arbeitsvolumen zu bewältigen.

Bei mittelgroßen Pharmafirmen, vor allem wenn deren Hauptsitz nicht in der EU gelegen ist, zeichnet sich zurzeit eine gleichmäßige Nutzung der beiden Modelle B und C ab, wobei natürlich auch andere Sponsor- oder Studien-spezifische Ansätze möglich sind. Mittlere Pharmafirmen mit einem Hauptsitz in der EU scheinen momentan auch eher dazu zu tendieren, größere CTIS-Teams intern aufzubauen.

Der gegenwärtige Trend für Biotech-Unternehmen geht in die Richtung des Modells C, aber auch hier mit Sponsor-spezifischen Varianten. Biotech-Un-

ternehmen tendieren auch eher dazu, CROs für die redaktionelle Änderung aller Dokumente für die Teile I und II des Antrags zu kontraktieren, während mittelständische und große Pharmafirmen die redaktionelle Änderung der Teil-I-Dokumente eher selbst durchführen und lediglich das Schwärzen der Teil-II-Dokumente an die CROs abgeben.

Für nichtkommerzielle Sponsoren liegen den Autorinnen noch zu wenig Erfahrungen vor, um einen Trend erkennen zu können. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass nichtkommerzielle Sponsoren, die mit CROs zusammenarbei-

ten, eher „mehr“ als „weniger“ delegieren möchten oder müssen, also Modell C die Präferenz sein dürfte.

Bei kommerziellen Sponsoren wird neben der Rolle *Sponsor Administrator* typischerweise auch die Einreichung der Studienberichte (Rollen: *CSR Submitter* + *CSR Viewer*) nicht in die Hände der CROs gelegt, sind doch zu diesem Zeitpunkt alle Studien für die Zulassungseinreichung längst abgeschlossen und damit in der Regel auch die zugehörigen vertraglichen Vereinbarungen.

Ein besonderer Trend ist bei kommerziellen Sponsoren für die jährlichen Sicherheitsberichte (ASR) beziehungsweise für die Rolle *ASR Submitter* zu sehen, da wegen des Bezugs auf ein IMP nur eine einreichende Partei (Sponsor oder CRO) für alle betreffenden klinischen Studien als *ASR Submitter* aufgesetzt werden sollte. Die Vergabe dieser Rolle an CROs ist eher ein Trend bei Biotech-Firmen – oder auch bei nichtkommerziellen Sponsoren, wobei hier ein ASR durchaus nur eine einzige Studie als Grundlage haben kann.

Herausforderungen für CROs und Umstellung des Qualitätsmanagementsystems

Wie jede Organisation, die in CTR- bzw. CTIS-Prozesse involviert ist, müssen auch CROs Entscheidungen treffen, in welchen Abteilungen die neuen Funktionen angesiedelt werden sollen. Entsprechend müssen Standardverfahrensanweisungen (Standard Operating Procedures – SOPs) angepasst bzw. neugestaltet werden. Dies betrifft sowohl die operativen Einheiten einer Organisation als auch deren Qualitätssicherungsabteilung. Folgende Aufgaben bzw. Herausforderungen stehen beispielsweise an:

- Die 3-jährige Übergangsfrist macht das SOP-System komplex, müssen doch sowohl die Prozesse nach der CTD als auch jene nach der neuen CTR vorhanden sein und für die CTD (teilweise) noch über das Ende der Übergangsfrist aufrechterhalten bleiben. Bestimmte Funktionen (z. B. das Hochladen der Studienergebnis-

se) finden ggf. erst nach Ablauf der Übergangsfrist statt, z. B. wenn das globale Ende der Prüfung und damit einhergehend auch die statistische Auswertung erst zu einem späteren Zeitpunkt stattfinden. Auch gilt das alte System in Deutschland gemäß § 148 Arzneimittelgesetz (AMG) noch bis zum 23.12.2029 für Arzneimittel, die nach Art. 91 CTR nicht unter die CTR fallen [2] – das sind z. B. Blutzubereitungen, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind [7].

- Auch unter der CTR wird es – vornehmlich im Teil II – lokale Besonderheiten geben: Eine interne Datenbank zu länderspezifischen Anforderungen sollte aufgesetzt und fortlaufend gepflegt werden.
- Im Zuge der neuen Prozesse werden neue Hilfsmittel entwickelt werden, z. B. Dokumentenvorlagen (Templates) und Checklisten – immer im Hinblick auf die korrekte und vollständige Ablage in den Studienunterlagen (Trial Master File – TMF). Die Download-Funktionen im CTIS sind derzeit noch nicht als optimal zu bezeichnen, so dass mit Hilfe von Bildschirmfotos (Screenshots) die Nachvollziehbarkeit einzelner Schritte gewährleistet werden muss. Wann ist ein Screenshot zu machen? Welches Template ist auszufüllen? Welche Dokumente müssen abgelegt werden? Entsprechende Anleitungen sollten in SOPs und Work Instructions (Arbeitsanweisungen) vorhanden sein.
- Die in die neuen Prozesse involvierten Mitarbeiter bzw. Abteilungen müssen trainiert werden. Dabei kommen externe, interne und natürlich Selbsttrainings in Frage. Die EMA hat umfangreiches Trainingsmaterial zur Verfügung gestellt [8]. Involviert sind in der Regel die Abteilungen Regulatory Affairs, Clinical Operations, Safety Department, Medical Writing Services sowie Mitarbeiter in der Peripherie, die hauptsächlich für Teil II des Antrags zuständig sind, und natürlich die Trainingsabteilung selbst. Nicht zu vergessen ist die Abteilung Qualitätssicherung, die die

neuen Prozesse in den Audit-SOPs abbilden muss.

- Eine CRO sollte sich mit den verschiedenen Sponsor-Organisations-Modellen auseinandersetzen [9], um einerseits das Modell zu finden, das die CRO abdecken kann und andererseits um dem Sponsor entsprechende Beratung für seine Modellfindung geben zu können (siehe auch nächster Abschnitt „CROs in einer neuen Beraterfunktion“).
- Es gibt neue Aufgaben, die die CRO nun anbieten kann. Entsprechend wird die Abgrenzungsliste der Aufgaben, die der Sponsor bzw. die CRO übernimmt, neugestaltet werden müssen. Der Detaillierungsgrad muss über das Rollenkonzept in CTIS hinausgehen, z. B. Einreichung von Teil II des Antrags: Welche Länder deckt der Sponsor selbst ab und welche Länder soll die CRO übernehmen? Welche Mitteilungen (Notifications) macht der Sponsor selbst (z. B. zu schwerwiegenden Verstößen – Serious Breaches) und welche macht die CRO (z. B. Startdatum, Enddatum)? Ein Beispiel für eine ganz neue Aufgabe ist das Schwärzen von Teil-I- und Teil-II-Dokumenten mit exakter Festlegung der Qualitätskontrolle.

CROs in einer neuen Beraterfunktion

Die tiefgreifenden Änderungen durch die CTR zwingen die Sponsoren neue Aufgabenverteilungen für CROs abzuwägen und schaffen in der Übergangsphase einen hohen Beratungsbedarf, insbesondere für Sponsoren aus Drittstaaten. CROs können durch ihre Erfahrungen aus der Zusammenarbeit mit verschiedenen Sponsoren Kunden detailliert beraten und bewährte Vorgehensweisen anbieten. Auch nichtkommerzielle Sponsoren werden von einer Beratung profitieren können.

Jeder Sponsor muss zunächst ein Modell für die Vergabe von CTIS-Benutzerrollen entwickeln. Hier können CROs die Vor- und Nachteile verschiedener von der EMA vorgesehener Zugriffsmodelle [9] erläutern und die optimale CTIS-

Rollenverteilung zwischen Sponsor und CRO für das vom Sponsor vorgesehene Geschäftsmodell vorschlagen.

Wie bereits ausgeführt, müssen viele Sponsoren die Aufgabenverteilung bezüglich der Einreichung der ASRs neu ordnen. Außerdem müssen Aufgaben hinsichtlich der Einreichung der Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Prüfung (als neues Dokumentformat unter der CTR, inklusive einer für Laien verständlichen Fassung) überdacht werden, da hierfür spezielle CTIS-Benutzerrollen erforderlich sind.

Auch das Thema Co-Sponsoring erzeugt erhöhten Beratungsbedarf, da die CTIS-Benutzerrollen hier momentan keine befriedigende Lösung bieten, was die Geheimhaltung kommerziell sensibler Daten der einzelnen Co-Sponsoren angeht.

Wichtig ist außerdem die Adaptierung von Prozessen für die Offenlegung vertraulicher Daten in CTIS. Auch dieses komplexe Themengebiet führt momentan noch zu vielfältigem Beratungsbedarf. Hier müssen Sponsoren als Verantwortliche für die Daten (Data Controller) für die Schwärzung personenbezogener Daten einen Rahmen entwickeln, der gleichzeitig die Vorgaben der CTR und der Datenschutz-Grundverordnung (EU) 2016/679 erfüllt. Unter der CTR delegieren Sponsoren oft die redaktionelle Änderung der Teil-II-Dokumente an CROs, die dann als Auftragsverarbeiter für die Datenprozessierung (Data Processor) agieren. Sponsoren als Data Controller müssen sich davon überzeugen, dass die CROs Prozesse etabliert haben, die die unabsichtliche Offenlegung vertraulicher Daten bei der Einreichung klinischer Prüfungen über CTIS ausschließen.

Auch bei der Auswahl der in die klinische Prüfung involvierten Länder können CROs durch ihre gewonnenen Erfahrungen Sponsoren unterstützen und z. B. Vorschläge zur Auswahl des berichtserstattenden Mitgliedstaates (Reporting Member State – RMS) machen.

Des Weiteren erfordert die optimale Einreichungsstrategie unter der CTR im Rahmen der globalen Studienplanung eine intensive Abstimmung zwischen Sponsoren und CROs, bei der CROs eine wichtige Beraterrolle übernehmen.

Abzuwägen sind hier bei der Ersteinreichung Vor- und Nachteile von Artikel 5 oder 11. Unter Artikel 5 werden die Teil-I- und Teil-II-Dossiers parallel eingereicht und begutachtet, unter Artikel 11 wird zunächst Teil I eingereicht und erst nach Vorliegen der Schlussfolgerung (Conclusion) zu Teil I wird in den betroffenen Mitgliedsstaaten (Member States Concerned – MSC) der Teil II eingereicht. Die Einreichung unter Artikel 5 bringt im Vergleich zur Einreichung unter Artikel 11 eine kürzere Gesamtdauer bis zur Entscheidung mit sich. Hingegen kann sich unter Artikel 5 im Vergleich zur Einreichung unter Artikel 11 der Zeitpunkt der initialen Einreichung, bedingt durch die notwendige Bereitstellung der Teil-II-Unterlagen, verzögern. Ein anderer Aspekt bei der strategischen Planung ist, welche und wie viele EU-Länder (inklusive „EU-Reserve-Länder“) in Teil I unter Artikel 5 integriert werden sollen. Wichtig ist außerdem eine proaktive Planung der Studienfristen, insbesondere der Zeitspanne der zu erwartenden Requests for Information – RFI (Ersuche um zusätzliche Informationen), um eine Antwort innerhalb der vorgesehenen Fristen zu ermöglichen. Außerdem erfordern die Limitationen bei der gleichzeitigen Einreichung von Dossieränderungen unter der CTR eine strategische Planung der Hinzunahme weiterer EU-Länder, zusätzlicher Prüfzentren oder anderer Dossieränderungen.

Sponsoren benötigen oft auch Beratung hinsichtlich der Registrierung in EMA-Master-Services wie dem Organisation Management Service (OMS) oder der Arzneimitteldatenbank XEVMPD (Extended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary) sowie deren Interaktion mit CTIS.

Als letzter Punkt ist zu erwähnen, dass Sponsoren in den Jahren 2022 bis 2024 einen Übergangsplan für laufende Studien von der CTD zur CTR entwickeln müssen. Dies sollte in enger Abstimmung mit den beteiligten CROs erfolgen, die ihre Personalkapazitäten entsprechend planen müssen. Der Übergang laufender Studien zur CTR könnte durch die aktuelle Lage beschleunigt werden, die den Ersatz von Drittstaaten wie der Ukraine und Russland zur Erreichung der

Rekrutierungsziele erfordern kann: Das Hinzufügen von EU-Ländern zu einer laufenden klinischen Studie nach dem 31.01.2023 erfordert zunächst die Überführung der Studie in die CTR (Transition) und muss daher strategisch geplant werden.

Neue Kostenstrukturen bei CROs

Die neuen Aufgaben und Verantwortlichkeiten unter der CTR führen zu adaptierten Kostenmodellen von CROs. Erste Anhaltspunkte für Kostensätze konnten CROs durch Testläufe in der CTIS-Sandbox für initiale klinische Studien und für Transitionsstudien erarbeiten. Dennoch ist erfahrungsgemäß bei der Durchführung erster klinischer Studien im neuen Umfeld mit erhöhtem Personal-, Zeit- und Kostenaufwand für alle Beteiligten zu rechnen. Auch die Etablierung neuer Kommunikationswege mit Sponsoren und die Nutzung von Kundenplattformen bringen einen erhöhten administrativen Aufwand für CROs während der Übergangszeit mit sich. Werden jedoch Trainings und Beratungsleistungen intensiv genutzt und Kommunikationswege automatisiert, bietet das neue Einreichungsverfahren – nachdem es sich eingespielt hat – sicherlich auch Effizienzvorteile, so dass langfristig eine Kostenersparnis zu erwarten ist. Ferner ist mit der Zeit und mit weiteren internen Prozess- und auch CTIS-Optimierungen sowie entsprechenden Anpassungen der Budgets zu rechnen (siehe auch das Fazit).

Fazit

Mit dem Wirksamwerden der CTR hat eine neue Ära der klinischen Arzneimittelforschung in der EU und im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) begonnen. Jede Veränderung ist zunächst un bequem und lästig, müssen die Anwender doch aus ihrer Komfortzone heraustreten und sich umorientieren. Bei neuen administrativen Prozessen muss viel Zeit aufgewendet werden, die man vielleicht lieber an anderen wichtigen Stellen einsetzen würde. Die Vorteile des neuen Systems liegen jedoch – vor allem bei

multinationalen klinischen Prüfungen – auf der Hand: Der koordinierte Ansatz unter Federführung des RMS bei der Bewertung von Teil I des Antrags vermeidet das Duplizieren von Aufgaben in den einzelnen MSCs. Genehmigungspflichtige Dossieränderungen (Substantial Modifications), die mehrere klinische Prüfungen betreffen (z. B. Investigator Brochure), müssen nur einmal beantragt werden – ebenfalls ein effizienzsteigernder Vorteil.

Nach einer Trainings- und Einarbeitungsphase ist davon auszugehen, dass die Vorteile des neuen Systems besser erkannt und letztlich geschätzt werden. Die Sponsoren werden mehr Vertrauen in CTIS und die neuen Prozesse bekommen und – davon ist auszugehen – mehr und mehr Aufgaben an CROs übergeben, d. h., das Outsourcing-Profil wird sich mit der Zeit in Richtung CROs verschieben.

Der Austausch zwischen allen beteiligten Interessenvertretern (z. B. EU Kommission, nationale Behörden, EU-Verbände der Pharmaindustrie sowie Vertretungen akademischer Einrichtungen) und der EMA, der Betreiberin des Systems, ist enorm wichtig, um die Funktionalität des CTIS stetig zu verbessern und die Benutzerfreundlichkeit zu erhöhen. Es darf erwähnt werden, dass eben dieser Austausch während der Entwicklungszeit des CTIS sehr gut funktioniert hat. Weitere Leitlinien (Guidelines) und delegierte Rechtsakte (Delegated Acts) werden erwartet, die letztlich Sachverhalte klären und effizienzsteigernde Auswirkungen haben dürften [10]. Man kann also zuversichtlich in die Zukunft blicken, auch wenn weiterhin viel Geduld erforderlich sein wird. Darin sind jedoch alle geübt, hat es doch fast 8 Jahre gedauert, bis CTIS als Businessstool an den Start gehen konnte.

Korrespondenzadresse

Dagmar Chase

Bundesverband Medizinischer Auftragsinstitute (BVMA) e. V.
Heimeranstr. 35, 80339 München, Deutschland
bvma@bvma.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Chase ist unabhängige Good Clinical Practice (GCP)-Consultant und Trainerin. B. Roder ist bei dem Auftragsforschungsinstitut Parexel International GmbH beschäftigt. I. Romero Matuschek ist bei dem Auftragsforschungsinstitut ICON (Pharmaceutical Research Associates GmbH) beschäftigt.

Für diesen Beitrag wurden von den Autorinnen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt, die Autorinnen sind lediglich in die Einreichung klinischer Arzneimittelprüfungen involviert.

Literatur

1. (2022) Results.Healthcare, CRO sector, M&A drivers and market trends. <https://resultsig.com/wp-content/uploads/2022/02/CRO-sector-M&A-drivers-and-market-trends-Q1-2022-Results-Healthcare.pdf>. Zugriffen: 9. Aug. 2022
2. EU Commission Clinical Trials Regulation CTR. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536> (Erstellt: 16. Apr. 2014). Zugriffen: 9. Aug. 2022
3. EMA CTIS Sponsor Handbook, v2. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-training-support#handbook-for-clinical-trial-sponsors-section> (Erstellt: 30. Nov. 2021). Zugriffen: 9. Aug. 2022
4. EMA EMA CTIS Online Training Program, Management of registered users and role matrix (Module 7), v1.45 – März 2022, Sponsor Business Processes and roles. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/sponsors-business-processes-roles-ctis-training-programme-module-07_en.pdf. Zugriffen: 9. Aug. 2022
5. EMA Draft Guidance on how to approach the protection of personal data and commercially confidential information in documents uploaded and published in the Clinical Trial Information System (CTIS). https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/draft-guidance-document-how-approach-protection-personal-data-commercially-confidential-information_en.pdf (Erstellt: 7. Apr. 2022). Zugriffen: 9. Aug. 2022
6. EMA EMA CTIS Online Training Program, Data Protection in CTIS (Module 12), v1.2 – May 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-ctis-online-modular-training-programme#sponsor-workspace-section>. Zugriffen: 9. Aug. 2022
7. BMG, Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 27. September 2021 (BGBl. I S. 4530) geändert worden ist.
8. EMA Clinical Trials Information System (CTIS): online modular training programme. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-ctis-online-modular-training-programme#sponsor-workspace-section>. Zugriffen: 9. Aug. 2022
9. EMA Guidebook: Principles for Sponsor Organisation Modelling for CTIS, Version 2 – October 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/principles-sponsor-organisation-modelling-ctis_en.pdf. Zugriffen: 9. Aug. 2022

10. EU Commission https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/latest-updates_en. Zugriffen: 9. Aug. 2022

Springer Nature oder sein Lizenzgeber (z. B. eine Gesellschaft oder ein*e andere*r Vertragspartner*in) hält die ausschließlichen Nutzungsrechte an diesem Artikel kraft eines Verlagsvertrags mit dem/den Autor*in(nen) oder anderen Rechteinhaber*in(nen); die Selbstarchivierung der akzeptierten Manuskriptversion dieses Artikels durch Autor*in(nen) unterliegt ausschließlich den Bedingungen dieses Verlagsvertrags und dem geltenden Recht.