# NEWSLETTER

## Clinical Trials Unit

9. Ausgabe, Dezember 2021

Kantonsspital St.Gallen

PD Dr. Baharak Babouee Flury
Leitung CTU, ärztlich-wissenschaftlich
Oberärztin mbF Infektiologie/Spitalhygiene

Dr. rer. nat. Reinhard Maier
Leitung CTU, operationell-personell


Kontakt

Kantonsspital St.Gallen
Clinical Trials Unit
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St.Gallen

Tel. +41 71 494 35 12
Clinical Trials Unit


## Liebe Kolleginnen und Kollegen
## Liebe Leserinnen und Leser

Etwas im Schatten der Corona-Pandemie haben sich in diesem Jahr die regulatorischen Anforderungen an Studien mit Medizinprodukten massgeblich geändert. Dies hat weitreichende Konsequenzen Die wichtigsten Informationen sind in diesem Newsletter zusammengefasst.

Vom Schauplatz St.Gallen informieren wir über die Biomarker, Blutdruck und BIS (BBB-) Studie, die in der Klinik für Anästhesiologie/Intensivmedizin unter der Leitung von Dr. Patrick Wanner und Prof. Dr. Miodrag Filipovic durchgeführt wurde. Erste Ergebnisse wurden prominent publiziert. Zudem wird das Ergebnis einer Simulationsstudie am Ostschweizer Kinderspital mit Ultra-Niedrigdosis-Computertomographie bei Kindern mit Torsionsfehlern vorgestellt.

In diesem Newsletter steht die Dienstleistung Audit im Fokus. Die Durchführung klinischer Studien unterliegt sehr hohen Qualitätsansprüchen. Um diese zu erfüllen, muss der Sponsor ein Qualitätsmanagementsystem implementiert und klare Regeln zum Umgang mit Risiken in der Studie festgelegt haben (Risiko-basierter Ansatz). Neben anderem wird das Einhalten dieser Regeln im Rahmen eines Audits überprüft. Idealerweise findet ein Audit in der frühen Rekrutierungs-Phase statt.
In eigener Sache konnten wir uns noch über den Bezug von drei weiteren modern eingerichteten Büroräumen freuen. In den bisherigen Räumen war es durch die zunehmende Anzahl an Mitarbeitenden der CTU zu eng geworden.

Wir möchten uns bei allen bedanken, die an diesem Newsletter mitgewirkt haben. Wir wünschen Ihnen eine spannende Lektüre.

Im Namen des ganzen Teams der CTU grüssen Sie

PD Dr. Baharak Babouee Flury und Dr. rer. nat. Reinhard Maier

# In dieser Ausgabe

## Forschung im Fokus


Klinische Versuche mit Medizinprodukten: Neue Verordnung 3

Swissmedic - Neues Einreichungsformat für klinische Versuche mit Arzneimitteln 3

Dezentralisierte klinische Versuche (DCTs) mit Arzneimitteln 4

«Clinical Research Careers» 4


## Schauplatz St. Gallen


Die Biomarker, Blutdruck und BIS (BBB-) Studie - Publikation 4

Retrospektive Studie bei Kindern mit Torsionsfehler 5


## CTU Einblicke


Audit als Qualitätskontrolle 6

Räumliche Erweiterung 6

Neu im CTU-Team 7

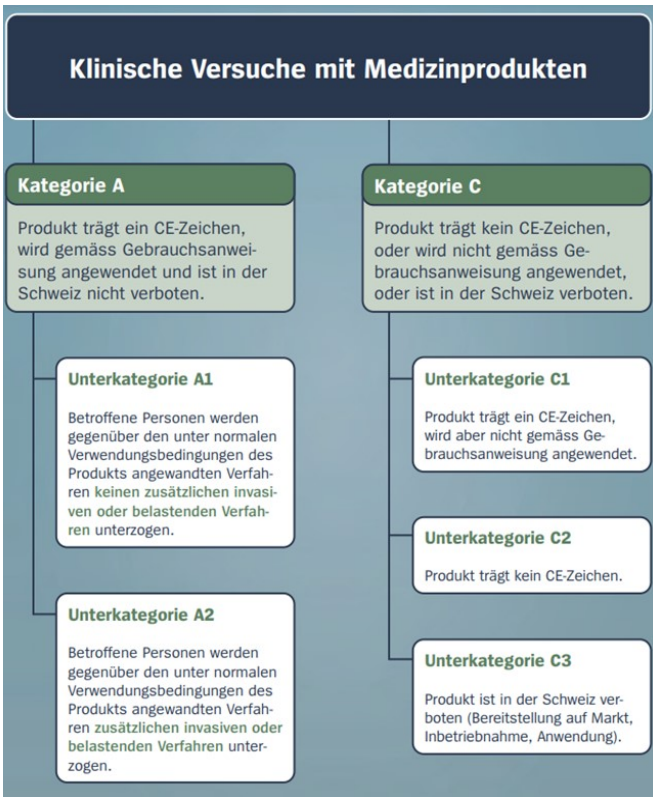
CTU Jahresrückblick 2021 7

## Klinische Versuche mit Medizinprodukten: Neue Verordnung

Wie wir bereits in unserem letzten Newsletter berichtet haben, ist seit dem 26. Mai 2021 die Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep) in Kraft. Es hat sich gezeigt, dass bei der Umsetzung der Verordnung bei allen Beteiligten gewisse Unsicherheiten bestehen. Gerne weisen wir hier auf wichtige Punkte und Änderungen hin:

### Kategorisierung von klinischen Versuchen mit Medizinprodukten

Klinische Versuche mit Medizinprodukten werden weiterhin in die Kategorien A und C eingeteilt. Diese Aufteilung und die neue Untergliederung finden sich im nachfolgenden Schema.




Quelle: kofam

Hilfreich bei der korrekten Kategorisierung: Kofam-Categoriser

### Gesuchseinreichung bei den Behörden

- Die Gesuchseinreichung bei der Ethikkommission und Swissmedic findet wie bisher über das elektronische System der Ethikkommissionen (BASEC) und bei Versuchen der Kategorie C wie bisher zusätzlich über das Informationssystem Medizinprodukte der Swissmedic (eSubmission) statt. Ursprünglich war geplant, dass auch die Schweiz die Gesuche über die Europäische Datenbank für Medizinprodukte (Eudamed) einreicht. Einerseits ist die Einreichung über Eudamed momentan auch auf europäischer Ebene noch nicht möglich und andererseits wurde das Mutual Recognition Agreement zwischen der Schweiz und der EU nicht erneuert, was die Schweiz de facto zu einem Drittstaat macht und den Zugang zu Eudamed verunmöglicht.
- Neu hinzugekommen ist, dass formale Mängel im Gesuch innerhalb einer bestimmten Frist behoben werden müssen. Werden die Mängel nicht innerhalb der Frist behoben, tritt die Bewilligungsbehörde nicht auf das Gesuch ein.
- Bei Kategorie C-Versuchen findet eine synchrone Begutachtung durch die Ethikkommission und Swissmedic statt. Um dies zu gewährleisten, ist es essentiell, dass bei beiden Bewilligungsbehörden die identischen Dokumentversionen am gleichen Tag eingereicht werden.

### Sicherheitsmeldungen

Die Sicherheitsmeldung bei klinischen Versuchen mit Medizinprodukten wurden verschärft. Es müssen jetzt mehr Ereignisse in kürzerer Frist gemeldet werden. Swissmedic und Swissethics haben hierzu eine Übersicht erstellt (Übersicht Sicherheitsmeldungen).

### Pflicht zur Veröffentlichung von Ergebnissen

Zusätzlich zur bereits bestehenden Pflicht zur prospektiven Registrierung des klinischen Versuchs müssen neu auch die Versuchsergebnisse in einem Studienregister veröffentlicht werden. Das gilt auch für klinische Versuche, die zum Zeitpunkt der Inkraftsetzung der KlinV-Mep bereits am Laufen waren.

## Swissmedic – Neues Einreichungsformat für klinische Versuche mit Arzneimitteln

Seit Mitte September 2021 müssen Einreichungen für klinische Versuche mit Arzneimitteln bei Swissmedic nach einer neuen Ordner-Struktur (genannt «eDoc» Struktur), mit einem neuen Gesuchsformular («VO-Formular»), sowie an eine neue Adresse erfolgen. Diese Neuerungen wurden im Zuge der Vorbereitung auf eine elektronische, papierlose Einreichung eingeführt. Eine rein papierlose Einreichung wird jedoch erst zu einem späteren Zeitpunkt eingeführt.

Anleitung und neues Formular

## Dezentralisierte klinische Versuche (DCTs) mit Arzneimitteln

**Positionspapier von Swissmedic und swissethics**

Das Konzept der DCT beinhaltet hauptsächlich, dass Studienpatienten durch den Einsatz von neuen Technologien nicht mehr in das Spital (Zentrum) kommen müssen, sondern z.B. durch den Einsatz neuer Technologien (z.B. Erfassung von Vitalparameter durch am Körper getragene Geräte) die Datenerhebung auch zuhause (dezentral) erfolgen kann. Swissmedic und swissethics haben in einem Positionspapier die wesentlichen Fragestellungen von DCTs mit Arzneimitteln zusammengefasst und zeigen auf, unter welchen Bedingungen solche klinischen Versuche in der Schweiz durchgeführt werden könnten.

Positionspapier

## «Clinical Research Careers»:

**Online-Guide für den Schweizer Forschungsnachwuchs**

Im September 2021 wurde die neue Website «Clinical Research Careers» aufgeschaltet. Auf dieser Webseite sind alle Informationen zu Karrieremöglichkeiten in der klinischen Forschung für Medizinerinnen und Mediziner in der Schweiz gebündelt. Sie wurde in enger Zusammenarbeit zwischen der SAMW, SCTO und unimedsuisse aufgebaut.

«Clinical Research Careers»

## Die Biomarker, Blutdruck und BIS (BBB-) Studie - Publikation

In der Klinik für Anästhesiologie/Intensivmedizin am Kantonsspital St.Gallen wurden unter der Leitung von Dr. Patrick Wanner und Prof. Dr. Miodrag Filipovic im Rahmen der BBB-Studie über 500 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen untersucht, die sich einem grösseren nicht-herzchirurgischen Eingriff zu unterziehen hatten. Da intraoperative Hypotonien in verschiedenen Kohortenstudien mit einem schlechteren postoperativen Outcome assoziiert waren, wurde hier erstmals prospektiv untersucht, ob das aktive Einhalten höherer Blutdruckwerte das Outcome zu verbessern vermag. Die Patienten wurden in eine Behandlungsgruppe (unterer Ziel-Mitteldruck 75 mmHg) und eine Kontrollgruppe (unterer Ziel-Mitteldruck 60 mmHg) randomisiert. Die CTU führte das Monitoring durch.

Dr. Patrick Wanner

Prof. Dr. Filipovic, Stv. Chefarzt Klinik für Anästhesiologie/Intensivmedizin

Die ersten Ergebnisse der BBB-Studie wurden kürzlich in dem im kardiovaskulären Bereich namhaften «Journal of the American College of Cardiology» publiziert. Obwohl die Blutdruckwerte in der Behandlungsgruppe klar über denen der Kontrollgruppe lagen, konnte kein signifikanter Unterschied im Auftreten postoperativer kardiovaskulärer Komplikationen zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass das nicht-individualisierte Anheben der Blutdruckwerte während der Operation höchstwahrscheinlich nicht zu messbaren Verbesserungen der Ergebnisse nach der Operation führt. Der Zusammenhang zwischen intraoperativer Hypotension und postoperativen kardiovaskulären Komplikationen ist komplexer als bisher angenommen und erfordert weitere Untersuchungen, bevor evidenzbasierte Empfehlungen zum intraoperativen Blutdruckmanagement gegeben werden können.

Publikation

## Retrospektive Studie bei Kindern mit Torsionsfehler

Als Torsionsfehler bezeichnet man eine Verdrehung der Achsen von Hüft-, Knie- und Sprunggelenk, wodurch den Kindern das Gehen erschwert wird. Torsionsfehler haben neben einer muskulären oft auch eine ossäre Komponente. Bei starker Beeinträchtigung kann eine Korrekturoperation des Femurs und/oder der Tibia indiziert sein. Zur präoperativen Planung wird am Ostschweizer Kinderspital (OKS) die Computertomographie (CT) verwendet, um Ort und Ausmass der Deformität zu eruieren, wobei für das Ausmass der Deformität die Torsionswinkel auf dem CT-Bild ausgemessen werden (Abb. 1).

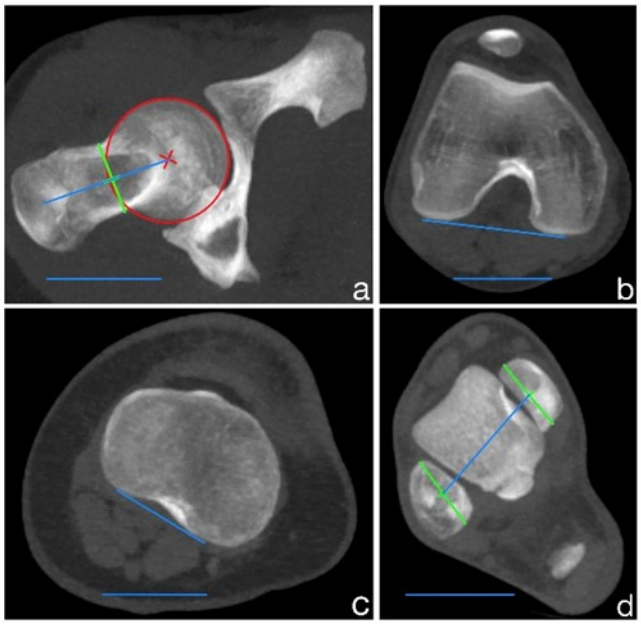



**Abbildung 1:** Winkelmessung auf Höhe des Femurhalses (a), der Femurkondyle (b), des Tibiaplateaus (c) und des Knöchels (d).

Bei der CT werden ionisierende Röntgenstrahlen eingesetzt. Da Kinder besonders strahlensensibel sind, ist man in der Kinderradiologie deshalb bestrebt, die Strahlendosis so niedrig wie möglich zu halten.

In dieser Simulationsstudie mit Ultra-Niedrigdosis-CT bei Kindern mit Torsionsfehlern, welche durch Dr. Stephan Wälti und Dr. Stefan Markart durchgeführt wurde, sollte geklärt werden, ob die Messung der Torsionswinkel bei Kindern auch mit Ultra-Niedrigdosis-CT verlässlich möglich ist. Die Dosisreduktion wurde durch das Einfügen von Rauschen in die mit der standardmässigen Strahlendosis durchgeführten CT-Bilder simuliert (Abb. 2). Die Simulation mit einer Dosisreduktion von 70%, 50% und 30% wurde mit Hilfe einer Software der Firma Siemens ermöglicht.

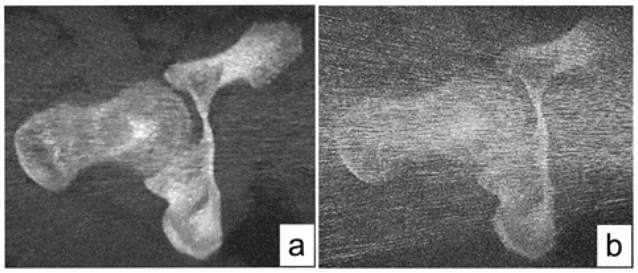



**Abbildung 2:** CT-Bild eines Femurhalses mit standardmässiger Strahlendosis (a) und simulierter Dosisreduktion auf 30% (b).

Für alle ursprünglichen sowie manipulierten CT-Bilder wurden die Torsionswinkel von Femurhals, Femurkondylen, Tibiaplateau und Knöchel (jeweils linke und recht Seite) von insgesamt 77 Kindern von zwei Kinderradiologen ausgemessen - ohne Kenntnis der vorangehenden Messungen oder der Messungen des anderen Radiologen. Als Mass der Interrater- und Intrarater-Reliabilität wurden u.a. Bland-Altman-Diagramme erstellt. Bland-Altman-Diagramme sind eine Darstellungsmethode für den Vergleich von zwei Messmethoden bzw. Messungen. Dabei werden die Mittelwerte gegen die Differenzen der zwei Messungen aufgetragen (Abb. 3). Optisch lässt sich dabei beurteilen, ob ein systematischer Messfehler vorliegt (wenn der Mittelwert der Differenzen stark von Null abweicht), wie gross die Schwankungsbreite der Abweichungen ist (wenn die Differenzen normalverteilt sind, dann liegen 95% aller Differenzen im Bereich Mittelwert ± 2 Standardabweichungen) und ob die Differenzen oder die Streuung der Differenzen von der Höhe der Werte abhängig sind.

Die statistische Auswertung durch die CTU St. Gallen hat gezeigt, dass Winkelmessungen auch mit Ultra-Niedrigdosis-CT zuverlässig möglich sind. Als Beispiel sei hier das Bland-Altman-Diagramm für den Intrarater-Vergleiche des Femurhalses zwischen Strahlendosis von 100% und 30% aufgeführt (Abb. 3). Die Abweichungen bei Femurhals, Femurkondylen, Tibiaplateau und Knöchel sind mit max. ±1.5° klein. Dies hat zur Konsequenz, dass zur präoperativen Diagnostik bei Torsionsfehlern die Strahlenbelastung der Kinder reduziert werden kann.

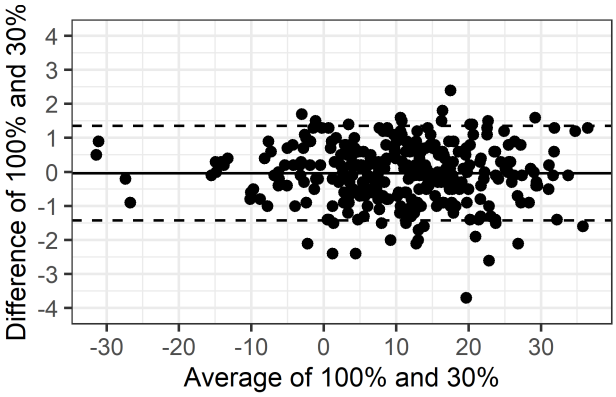



**Abbildung 3:** Bland-Altman-Diagramm für Femurhals. Die durchgezogene Linie zeigt die mittlere Differenz, während die gestrichelten Linien die 95% Limits of Agreement anzeigen.

## Audit als Qualitätskontrolle

**Eine Serviceleistung der CTU für Forschende am KSSG**

### Was ist ein Audit?

Durch ein Audit wird untersucht, ob Prozesse, Anforderungen und Richtlinien die geforderten Standards erfüllen. In Bezug auf klinische Studien oder Forschungsprojekte wird dabei überprüft, ob die Studie / das Projekt gemäss Protokoll durgeführt wird, und ob sich die relevanten Standardarbeitsanweisung (SOP – standard operating procedures)) sowie Studienprozesse nach der Guten Klinischen Praxis (GCP) und den regulatorischen Anforderungen richten. Besonderes Augenmerk gilt immer der Sicherheit und den Rechten des Patienten sowie der Qualität der Studiendaten.

### Warum ein Audit?

Ein Audit kann sich unter den folgenden Umständen sehr lohnen:

- Ein Pre-Audit bei einer bevorstehenden Swissmedic-Inspektion oder einem Sponsor-Audit.
  Inspektionen und Sponsoren-Audits können Mängel aufzeigen, die vom Studienteam mit viel Aufwand aufgearbeitet werden müssen. Durch ein Pre-Audit können Mängel schon im Vorfeld erkannt und einfach behoben werden.

- Bei einem Forschungsprojekt mit Sponsor-Verantwortlichkeiten ist der Sponsor gemäss GCP verpflichtet ein Risiko basiertes Qualitätsmanagement aufzubauen. Hier kann ein Audit gute Unterstützung leisten, um diesen Anforderungen gerecht zu werden.

### CTU Audits

Dr. Synove Otterbech ist ausgebildete Lead-Auditorin der CTU. Sie ist aktives Mitglied der SCTO Audit-Plattform und Teil des ECRIN Auditoren-Teams. Mit mehr als 10 Jahren Audit Erfahrung im klinischen Bereich, war Sie bereits in mehreren Unispitälern als Auditorin gefragt, sowie auch international bei «European Clinical Research Infrastructure Network» (ECRIN) Audits. Sie war auch beim Aufbau des Audit Programms der Swiss Biobanking Plattform (SBP) beteiligt. Ihre Kenntnisse decken somit auch Forschungsprojekte im HFV Bereich sehr gut ab.

## Räumliche Erweiterung

Seit 2011 ist die CTU in einem spitalnahen Privathaus untergebracht. In den vergangenen 10 Jahren ist die Anzahl der Mitarbeitenden stets gestiegen. Um den zunehmenden Raumbedarf zu decken, konnten im selben Gebäude am 26. November 2021 drei weitere Büroräume und ein Sitzungszimmer bezogen werden. Nach viel Organisations- und Umräumaufwand freuen sich alle über die schönen, neu-gestalteten Räume.

## Neu im CTU-Team

Folgende Mitarbeiter heissen wir in unserem Team herzlich willkommen:

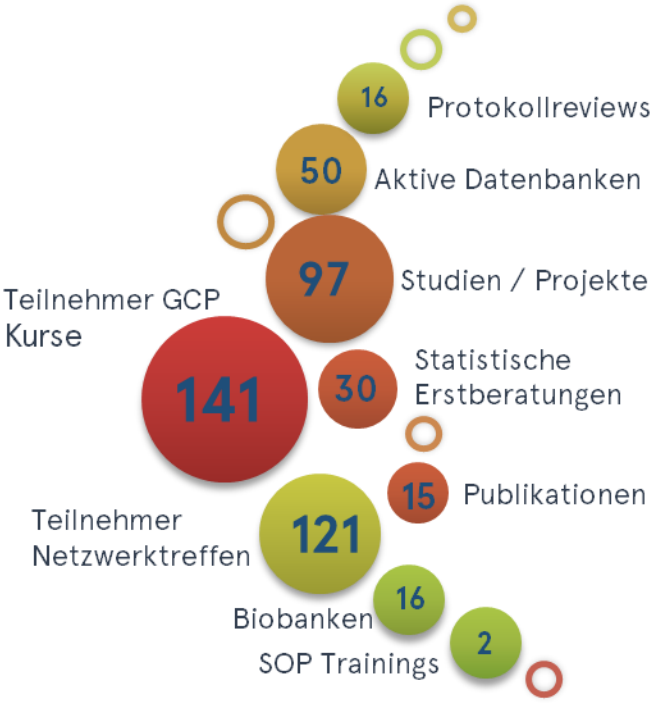
**Uwe Ramsperger**

Dr. rer. nat. Uwe Ramsperger verstärkt seit Oktober 2021 das Projektmanagement/Monitoring Team der CTU. Er ist Molekularbiologe und bringt 13 Jahre Erfahrung als Internationaler Studienmanager in der klinischen Forschung diverser Pharmaunternehmen sowie einer CRO mit.

**Erik Willems**

Dr. Erik Willems ist Verhaltensökologe, dessen Forschung sich vor allem auf die soziale Evolution unserer eigenen Spezies sowie anderer Primaten fokussiert. An der Universität Zürich ist er u.a. als Dozent für zwei Statistikmodule an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät tätig, und seit September 2021 verstärkt er den Biostatistik-Service an der CTU.

## CTU Jahresrückblick 2021




Personal-Vollzeitäquivalent (Stand Dezember 2021) 14

## Gratis-Serviceleistungen CTU (nur KSSG)

- Statistische Erstberatung (bis 2h)
- Projektberatung (bis 2h)
- Protokoll-Review (bei IIT am KSSG)
- SOP (zum Download im Intranet) und Training
- Überwachte Medikamentenkühl-/gefrierschränke
- QMS Starter Kit für Investigatoren

## Serviceleistungen der CTU

- ✓ Studienberatung und Projektentwicklung
- ✓ Biostatistik
- ✓ Datenmanagement
- ✓ Monitoring
- ✓ Projektmanagement
- ✓ Unterstützung für die Einreichung bei der Ethikkommission / Swissmedic
- ✓ Studienkoordination und Studienassistenz
- ✓ Verwaltung von Biobanken
- ✓ Fortbildung (GCP Kurs / SOP Training / Netzwerk klinische Studien)
- ✓ Audit / Pre-Audit

# Termine

| Event | Datum | Link |
|---|---|---|
| GCP-Kurse | 25.01.2022 | Anmeldung |
| | 24.05.2022 | |
| GCP-Refresher | 08.02.2022 | Anmeldung |
| Netzwerk klinisch Studien (KSSG intern) | 23.03.2022 | Infos |
| MFZ-Seminare | | Clinical Research Seminar<br>Seminars in Experimental Medicine |

# Kontakt

Medizinisches Forschungszentrum
Clinical Trials Unit

**Leitung:**
**Ärztlich-wissenschaftliche Leitung:**
PD Dr. Baharak Babouee Flury

**Operationelle und personelle Leitung:**
Dr. Reinhard Maier

**Sekretariat:**
Christina Brem
Tel.: + 41 71 494 35 12
ctu@kssg.ch
christina.brem@kssg.ch

MEMBER OF THE CTU NETWORK

Kantonsspital
St.Gallen

Kontakt

Kantonsspital St.Gallen
Clinical Trials Unit
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St.Gallen

Tel. +41 71 494 35 12
Clinical Trials Unit