

**Bewertung Klinischer Prüfungen**

**nach der 12. AMG Novelle und GCP-Verordnung**

# **Verfahren bei unerwünschten Ereignissen**

*Wessler, Mainz*

# Definitionen (AMG § 4; GCP-V § 3)

- **unerwünschtes Ereignis:** jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht [adverse event]
- **Nebenwirkung:** jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf eine Prüfpräparat [adverse reaction]
- **schwerwiegendes unerwünschter Ereignis/Nebenwirkung:**  
tödlich, lebensbedrohlich,  
stationäre Behandlung (auch Verlängerung einer solchen)  
bleibender oder schwerwiegender Behinderung  
Invalidität, kongenitale Anomalien, Geburtsfehler
- **unerwartete Nebenwirkungen:** Art, Ausmaß oder Ausgang weichen von der Packungsbeilage (?; Prüferinformation) ab.

# *Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Sponsors an die zuständige EK (§13 GCP-V)*

- **SUSAR** (Verdachtsfälle unerwarteter, schwerwiegender Nebenwirkungen [unerwünschte Reaktionen])  
[USA: SUA = serious unex. associated adverse events] **innerhalb von 15 Tagen**
- **SUSAR als Todesfall oder lebensbedrohliche Nebenwirkung**  
**innerhalb von 7 Tagen**
- **jeden Sachverhalt mit Erfordernis einer Überprüfung der**

## **Nutzen-Risiko-Bewertung:**

- **ESAR** Einzelfallberichte von bekannten schwerwiegenden Nebenwirkungen mit unerwartetem Ausgang
- **ESAR** klinisch relevant bewertete Erhöhung der Häufigkeit erwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen
- **SUSAR** nachdem die betroffene Person die klinische Prüfung bereits beendet hat
- **Events** im Zusammenhang mit der Studiendurchführung oder Entwicklung des Prüfpräparates, die möglicherweise die Sicherheit der betroffenen Personen beeinträchtigen können

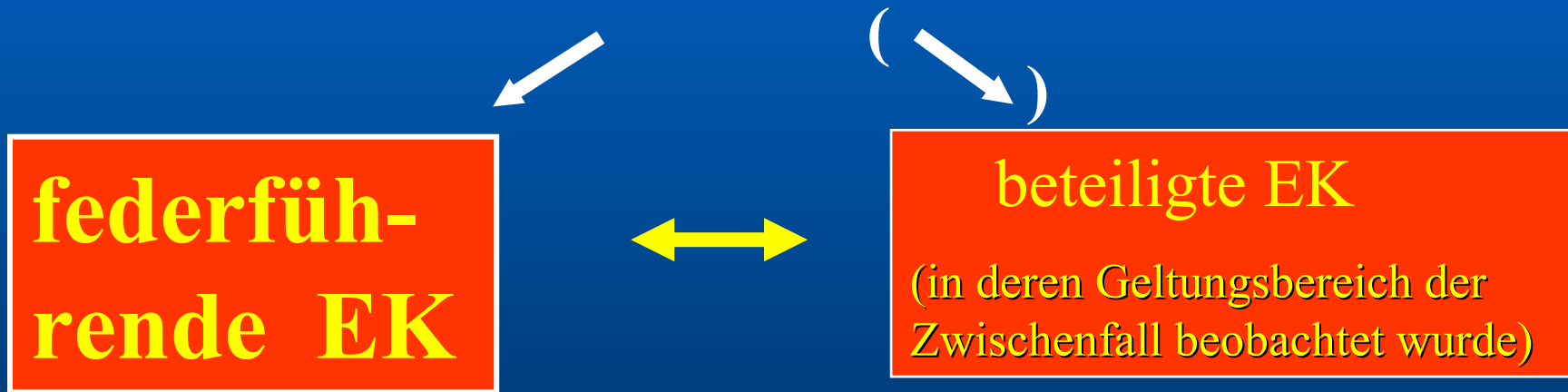
**innerhalb von 15 Tagen**

# *Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Sponsors an die zuständige EK (§13 GCP-V)*

- **Maßnahmen nach §11 GCP-V** (zum Schutz von unmittelbarer Gefahr)  
**unverzüglich**
- **Liste aller während der Prüfung aufgetretenen Verdachsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen  
einmal jährlich oder auf Verlangen**
- **Sicherheitsbericht  
einmal jährlich oder auf Verlangen**

# *Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Sponsors an die zuständige EK (§13 GCP-V)*

**Zuständigkeit**



Verstoß gegen die Dokumentations- und Mitteilungspflicht:  
Ordnungswidrigkeit im Sinne § 97 Abs. 2 Nr. 31 (GCP-V § 16)

# *Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Prüfers an den Sponsor (§12 GCP-V)*

- **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unverzüglich** mit anschließendem ausführlichen Bericht (Ausnahme solche SAE, die laut Prüfplan nicht unverzüglich berichtet werden müssen)
- unerwünschte Ereignisse und unerwartete klinisch-diagnostische Befunde, die im Prüfplan für die Bewertung der klinischen Prüfung als entscheidend bezeichnet sind **innerhalb der im Prüfplan angegebenen Fristen**

Im Fall des Todes einer betroffenen Person alle für die Erfüllung ihrer Aufgabe erforderlichen zusätzlichen Auskünfte an zuständige Eks, Behörde und Sponsor

(Todesfall, der zweifelsfrei durch Grunderkrankung herbeigeführt wurde, muss weder von Sponsor noch vom Prüfer der EK mitgeteilt werden; dokumentiert wird dies im Sicherheitsbericht)

# Zwischenfallsmeldungen

(siehe dazu: „Detailed guidance on the collection and preservation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medical products for human use“ ENTR/CT 3); der Begriff „AE“ wird hier stellvertretend für alle meldepflichtigen Ereignisse eingesetzt. Dazu gehören auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die z.B. während einer Auswaschphase oder bei studienbedingten Untersuchungen beobachtet werden.

## Angaben:

### a) Begleitschreiben, Zwischenfallsreport/Annex3/Bericht

(u.a. Studientitel, EudraCT-Nummer, Prüfplancode, Zuordnung der Meldung nach GCP-V, AE-Beschreibung [Ereignisbeschreibung, Beginn, relevante klinischen Daten, Therapiemaßnahmen, Ausgang, Weiterbeobachtung, Entblindung], Angaben zur Prüfsubstanz [Beginn, Dosierung, letzte Applikation, ggf. Daten zur Reexposition], Angaben zur Begleitmedikation [Beginn, Dosierung, letzte Applikation], Anamnese [Vor- und Begleiterkrankungen], epikritische Wertung, ggf. Obduktionsbericht; sinnvolle tabellarische Auflistung mit Zuordnung von Erst- und Folgeberichten

b) Angaben des Prüfers und des Sponsors/LKPs zur Kausalität (Berücksichtigung der pharmakologisch-toxikologischen Eigenschaften der Prüfsubstanz, der Begleitmedikation und Komorbiditäten) **wenn nicht in a)**

# Zwischenfallsmeldungen

c) Angaben des Sponsors zu vergleichbaren AE mit aussagefähigen biostatistischen Angaben

d) Angaben vom DSMB ggf. von Behörden/anderen Eks (soweit vorliegend)

e) Stellungnahme des Sponsors ob,

- die Nutzen-Risiko-Relation verändert ist,
- Konsequenzen für die Studie notwendig sind,
- Änderungen der Patienteninformation erfolgen,
- Prüfer über die neue Datenlage/Konsequenzen informiert sind.



nicht zuständig/Unterlagen unvollständig

(siehe: <http://www.laek-rlp.de>  
unter Ethik-Kommission)

Mainz, den .....

Geschäftsstelle der  
Ethik-Kommission der  
LÄK Rheinland-Pfalz

Ethikkommission Bei Der Landesärztekammer  
Rheinland-Pfalz  
Bearb.-Nr. 837.242.01 (3026)  
Deutschhausplatz 3  
Mainz 55116  
Germany

ohne Begleitschreiben

# Bewertung

## ■ Kausalität:

**Related/Certain/Definite:** reasonable time sequence to drug administration; withdrawal response; follows expected pharmacological properties; rechallenge procedure if necessary; specific tests available (positive allergy test, antibodies, metabolites)

**Probable/Likely:** reasonable time sequence to drug administration; follows expected pharmacological properties; unlikely to be attributed to concurrent disease or other drugs; reasonable response on withdrawal

**Possible:** reasonable time sequence to drug administration; follows expected pharmacological properties; another cause just as likely [i.e. concurrent disease or drugs]; information on withdrawal may be lacking or unclear; no other cause gives adequate explanation

**Unlikely:** no reasonable time sequence to drug administration; no agreement with expected pharmacological properties; another cause is more probable [underlying disease or drugs]

**Not related/None:** causality can be excluded

**Not assessable/unclassifiable:** insufficient information

## **Einzelfälle:**

- 1) 60 jährige Frau, Colon-Ca mit Lebermetastasen, Vortherapie mit 5-FU, Oxaliplatin bis 7/04; Thrombozyten 150000  
Prüfsubstanz Bevacizumab am 03.08.; 14 Tage später Thrombozyten 30000; Hb 8.8; Leukozyten 600; 4 Tage später Exitus; Bewertung „study nurse: possible related“; Bewertung Sponsor: idiop. Thrombozytopenische Purpura, möglicherweise heparininduziert !!**
- 2) 58 jährige Frau, Colon-Ca, Prüfsubstanz Cetuximab, 4-6 h nach Erstapplikation Synkope, respiratorische Insuff., nach weiteren 4 h Exitus, Bewertung Sponsor: respiratorische Insuff. „probably related“**

## **Einzelfälle:**

- 3) 58 jähriger Patient, Duloxetine zur Behandlung der Stress  
Inkontinenz, einige Stunden nach Ersteinnahme Des  
orientierung, Übelkeit, motorische Automatismen, stationär  
Aufnahme, Ausschluss Infekt, Absetzen der Prüfsubstanz  
vollständige Genesung nach 10 Stunden;  
Prüfer: alle Symptome related;  
Sponsor (Lilly): motorische Automatismen „probably related“

## **Ziele:**

- 1) Erarbeitung einer verbindlichen Vorlage, wie unerwünschte Ereignisse mitzuteilen sind, inklusive tabellarischer Darstellung**
- 2) Verpflichtung der Sponsoren zur Einhaltung**
- 3) Alle Eks garantieren die Vorgehensweise, so dass sich die beteiligten Eks auf die federführende EK verlassen kann**
- 4) Ansprechpartner bei BOB verfügbar**
- 5) Sofortige Mitteilung von Konsequenzen durch ff EK an BOB**
- 6) Beachtung von Definitionen im Prüfplan**
- 7) Sicherheit der Studienteilnehmer**

# *Multizentrische klinische Prüfungen offene Fragen, Harmonisierung*

R. Burger, I. Wessler

**Multizenterstudien - Bayerische Landesärztekammer**

Datei Bearbeiten Ansicht Favoriten Extras ?

Zurück Zurück Favoriten Medien

Adresse <https://secure.blaek.de/mc/index.cfm?target=> Wechseln zu Links

GMX Mail Fax SMS Suchen 1 ungelesene Mail GMX FreeMail™

## MC-Datenbank

### des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in Deutschland

**Beratung und Erstellung eines Votums für Multizenterstudien**  
Sie sind eingeloggt als **Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen / Demo** | [Logout](#)

<b>&gt;&gt; Status Ihrer Studien</b> Hier können Sie den Status Ihrer eingegebenen Multizenterstudien abfragen	<b>&gt;&gt; Stellungnahme abgeben</b> Hier können Sie Ihre Stellungnahme für Multizenterstudien abgeben, für die Sie als lokale Ethikkommission zur Beratung zuständig sind	<b>&gt;&gt; Liste aller Studien</b> Hier finden Sie eine Übersicht über alle zur Beratung eingestellten Multizenterstudien
<b>&gt;&gt; Neue Studie</b> Hier können Sie als votierende Ethikkommission eine neue Multizenterstudie einstellen	<b>&gt;&gt; Bearbeiten eigener Studien</b> Hier können Sie von Ihnen eingegebene Multizenterstudien bearbeiten	<b>&gt;&gt; Feedback</b> Hier können Sie dem Datenbank-Verwalter eine Nachricht (Anregungen, Probleme, Verbesserungsvorschläge...) zukommen lassen
<b>&gt;&gt; Ethik-Kommissionen</b> Hier finden Sie eine Liste aller Ethik-Kommissionen (sortiert nach PLZ)	<b>&gt;&gt; Ethik-Kommissionen bearbeiten</b> Hier können Sie Ihre Daten (Adresse, Kontaktdaten..) bearbeiten	<b>&gt;&gt; Suche</b> Hier können Sie nach Studien suchen

© 2003 H. Trost / BLÄK

Fertig Lokales Intranet

# Eingestellte Studien

- **Gesamtzahl** **59**
- **LÄK Sachsen, LÄK W-L** **je 5**
- **LÄK RLP, ÄK HH, ÄK Saarl.** **je 4**
- **Uni München, Uni Essen, ÄK BY,  
Uni Gött., MHH Hann., Charité je 3**
- **Unis Kiel, Tüb., Mannh., Freiburg,  
Ulm, LÄK B-W** **je 2**
- **Unis Bonn, R`burg, H`berg, Jena  
LÄK S-H, ÄK Nieders., LÄK Bb je 1**

# Probleme

- **Nichtnutzer der Datenbank**

- **Gründe ?**

- **Ablehnung des Mitberatungsverfahrens in toto ?**
- **Ablehnung der Nutzung der Datenbank (Datenschutz?!)**

- **Partialnutzer der Datenbank**

- **Prüfärzte werden nur teilweise eingegeben**
- **Mitberatungsergebnis wird nicht eingegeben**
- **Zwingt zur zusätzlichen papiergebundenen Kommunikation: hochgradig ineffektiv**

# Prüfzentren pro Studie

- **Gesamtzahl** 528
- **Studie Nr. 8 (EK Regensburg)** 86
- **Studie Nr. 18 (EK ÄK W-L)** 47
- **2 Studien** >30, <40
- **2 Studien** >20
- **8 Studien** >10
- **45 Studien (76 %)** unter 10

Prüfzentren im Zuständigkeitsbereich einzelner EKs – unabhängig von deren Teilnahme an der MC-Datenbank

- **EK Bayer. Landesärztekammer: 73**
- **EK Ärztekammer Berlin: 55**
- **EKs von weiteren 7 LÄKs: zw. 20 und 50**
- **Restliche 39 EKs (Kammern und Fakultäten) zw. 1 und 20**

# Problem: Eingabeaufwand von Prüfzentren

- Soll die Eingabe von der federführenden auf die beteiligten Ethikkommissionen verlagert werden? (aber: Datenbank wird nicht von allen EKs genutzt)
- Vereinbarung eines Dateiformats der Prüfärzte würde, wenn von den Sponsoren akzeptiert, einen relativ unkomplizierten Upload der Prüfärzte und deren Anschriften ermöglichen (aber: Konsensfindungs- und Programmierungsaufwand !)

# Ergänzungsbedarf in der MC-Datenbank

- Nach paralleler Einreichung durch den Sponsor muß eine Wahloption in der Datenbank vorhanden sein. „Unterlagen vollständig“ – „Unterlagen unvollständig“
- Federführende EK muß „Stop clock“ setzen können.
- Das Feld „Vorläufige Meinungsbildung“ wird umbenannt in „Vorläufige Meinungsbildung bzw. Mitteilung an den Sponsor“ umbenannt.

## ***Beratungsverfahren von MC-Studien (10 Tagesfrist)***

- zeitgleiche Einreichung der Unterlagen durch Sponsor bei ff EK und den beteiligten Eks; Sponsor bestätigt dies im Antragsschreiben!
- ff EK prüft auf **Vollständigkeit**, stellt Studie in MC-Datenbank, mit Angabe ob Antrag vollständig eingegangen ist oder Unterlagen nachgefordert werden (automatisch generierte e-mail).
- beteiligte EK prüft insbesondere Unterlagen zur **Eignung** einer Prüfstelle/Prüfarzt und bestätigt dem Sponsor nur den Eingang der Unterlagen; ggf. fordert die beteiligte EK fehlende Unterlagen **z diesem Punkt** direkt beim Sponsor (innerhalb von 5 – 8 Tagen).
- beteiligte EK informiert **ff EK** über Nachforderung und ggf. **wesentliche Mängel** innerhalb von 5-8 Tagen per Fax (Mängel, die die Beratung der beteiligten EK undurchführbar machen und bei der späteren einmaligen Nachforderung durch die ff EK nicht „geheilt werden können“)

## *Beratungsverfahren von MC-Studien (10 Tagesfrist)*

- Nach Eingang der durch die ff EK nachgeforderten Unterlagen informiert diese die beteiligten Eks, dass ein ordnungsgemäß gestellter Antrag vorliegt mit Angabe des Beginns der 60 Tagesfrist per Datenbank.

- Wenn der Sponsor die von einer beteiligten EK direkt bei ihm nachgeforderten Unterlagen zur Qualifikation Prüfstelle/Prüfarzt nicht nachreicht (z.B. Frist von 14 Tagen), kann die beteiligte EK die Qualifikation verneinen\*

\* alternativ: 60 Tagesfrist beginnt erst dann wenn alle beteiligten EK der ff EK mitgeteilt haben, dass die nachgereichten Unterlagen zur Eignung Prüfstelle/Prüfarzt vollständig eingegangen sind.

## *Beratungsverfahren von MC-Studien (30 – 60 Tagesfrist)*

-Beteiligte EKs müssen\* Ihr Beratungsergebnis innerhalb von 30 Tagen der ff EK mitteilen.

-Ff EK darf vor Ablauf der 30 Tagen keine Stellungnahme zur Nachforderung von zusätzlicher Information (inhaltliche Bewertung) an den Sponsor abgeben (außer wenn sich alle beteiligten EK bereits gemeldet haben).

-Ggf. kann ff EK innerhalb der 30 Tagesfrist einen **Vorratsbeschluss** fassen, der kurz nach Ablauf der 30 Tagesfrist an den Sponsor weitergeleitet wird.

\* alternativ: wenn sich eine **beteiligte EK nicht** innerhalb der 30 Tagesfrist bei der ff EK **gemeldet** hat, bedeutet dies **Zustimmung** zum Inhalt der klinischen Prüfung und zur Eignung Prüfstelle/Prüfarzt.

## *Beratungsverfahren von MC-Studien (30 –60 Tagesfrist)*

- Inhalt des **Schreibens** an den Sponsor, in dem die **nachzuforderenden Unterlagen / Informationen** aufgelistet sind, stellt die ff EK in die MC-Datenbank.

- **Benehmensregelung** bedeutet, dass bei gravierenden Unterschieden in der Bewertung zwischen ff und beteiligten EKs ein Konsens angestrebt wird (intern, nicht sichtbar für Sponsor).

- ggf. **Rückfrage** der ff EK bei der BOB

- ggf. **Anhörung** des Sponsors durch ff EK

## *Beratungsverfahren von MC-Studien (30 –60 Tagesfrist)*

- **Frist** für Nachreichung der nachgeforderten Information sollte auf ..... Monate beschränkt werden.
- Erstellung der **zustimmenden/ablehnenden Bewertung** mit **Begründung** in spätestens 60 Tagen.
- „Votum“ wird von ff EK an **Sponsor/beteiligte EKs/BOB** weitergegeben.
- Einreichung von **neuen Unterlagen** (z.B. „update“ der I.B.) **während des Beratungsvorgangs** bei der ff EK durch den Sponsor (muß die ff EK dies berücksichtigen ?)
- **Studienbegleitung** im wesentlichen durch ff EK

# ***Angaben/Unterlagen zum Qualifikationsnachweis einer Prüfstelle/Prüfarztes\****

## **Prüfarzt**

- 1. Wissenschaftlicher Lebenslauf mit Angaben zu bereits durchgeführten Studien (Anzahl mit Jahresangaben, Phase der klinischen Prüfungen, Indikationsbereich, Angaben zu ähnlichen klinischen Prüfungen, konkurrierende Studien)**
- 2. ggf. ausgewählte Publikationsangaben; studienbezogene Aus-, Fort- und Weiterbildungsnachweise**
- 3. Nachweis der 2jährigen Erfahrung in der Durchführung klinischer Prüfungen beim LKP**
- 4. Erklärung zum „Financial disclosure“ bzw. Erklärung zu möglichen wirtschaftlichen oder anderen Interessen des Prüfers im Zusammenhang mit den Prüfpräparaten**

## **Prüfstelle**

- Angaben zum vorhandenen Personal und dessen Qualifikation: Anzahl und Qualifikation der Mitarbeiter, Ausbildung der Mitarbeiter, Kontrolle der Mitarbeiter, Beschreibung der delegierten, studienrelevanten Aufgaben**
- Eignung und Qualifikationsnachweis: Praxisausrichtung, ggf. Patientenzahl, ggf. Ergebnisse von bereits durchgeführten Audits/Monitoring/Inspektionen, ggf. Machbarkeitsbewertung durch Sponsor**
- Infrastruktur: Darstellung der Einrichtung und Mittel/Geräte bezogen auf die Studie, Verfügbarkeit und Erfahrung/Qualifizierung in der Notfallversorgung an der Prüfstelle (bei Praxen); Verfügbarkeit und Anbindung an die Notfallversorgung eines Krankenhauses**

**\*Nicht schematisch nachfordern sondern auf den Einzelfall bezogen prüfen.**

**\*Liegen schon Angaben/Unterlagen/ Erfahrungen bei der lokal zuständigen EK vor?**

# *Beratungsverfahren von MC-Studien*

## **Rechnungstellung (Beratungsgebühr)**

- Die beteiligten und die ff EK stellen dem Sponsor/Antragsteller die nach der jeweils eigenen Gebührenordnung fällige Beratungsgebühr selbst in Rechnung.
- Es wird eine bundeseinheitliche Harmonisierung der Gebühren angestrebt.

## *Multizentrische klinische Prüfungen – offene Fragen, Harmonisierung*

Antragsschreiben und notwendige Unterlagen/Angaben:

- nur Checkliste mit Antragsschreiben
- Checkliste mit Verweis auf Modul 1 und 2
- Checkliste mit ergänzenden Erläuterungen ohne/mit Verweis auf Modul 1 und 2
- strukturierte, inhaltlich gegliederte, Auflistung der Unterlagen ohne/mit Verweis auf Modul 1 und 2
- eigenes nationales deutsches Antragsformular

## ***Multizentrische klinische Prüfungen – offene Fragen, Harmonisierung***

*strukturierte, inhaltlich gegliederte, Auflistung der Unterlagen mit Verweis auf Modul 1 und 2*

- Europäische Harmonisierung: Modul 1 muss (auch bei IITs) ausgefüllt werden; Modul 2 bündelt 16 Angaben aus GCP-V und stellt eine Einheit zur ethischen Bewertung der geplanten klinischen Prüfung dar.
- Vorlage enthält die Option anstelle von Modul 2 die einzelnen Fragen zu beantworten
- Vorlage erhält erklärenden Text und kann Antragstellung erleichtern
- Vorlage führt zu einer standardisierten Einreichung, d.h. die Angaben/Anlagen werden in der Reihenfolge der vorgegebenen Ziffern 1-11 eingereicht;