

Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der BRD

22. Jahresversammlung

Verfahren bei unerwünschten Ereignissen

Berlin den 12. November 2004

Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen

Frieder Hackenberger

Bisherige Vorgaben nach der 5. AMG-Novelle (1995) :

§ 29 (1)

Der **Antragsteller** hat der zuständigen BOB ...

Sätze 2-6:

Er hat ferner der zuständigen BOB unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, jeden ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer schwerwiegenden Nebenwirkung ... Wechselwirkung ... Mißbrauch ... anzuzeigen.

Satz 8:

Die Sätze 2 bis 6 gelten entsprechend für denjenigen, der eine klinische Prüfung von AM veranlaßt oder durchführt?

3. Bekanntmachung des BfArM und PEI zur Anzeige von Nebenwirkungen ... nach § 29 Abs. 1 Satz 1 bis 8 AMG (15.05.1996)

Ziffer 3:

... Die ärztliche Vertretbarkeit der Anwendung des AM auch angesichts der bekannt gewordenen Risiken, hat der Leiter der klinischen Prüfung zu verantworten, nicht aber die Zulassungsbehörde, bei der die Unterlagen nach § 40 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6 AMG vorgelegt werden.

Die **Überwachung der Einhaltung der Vorschriften** liegt bei den zuständigen Gesundheitsbehörden der Länder.

Diese Regelung dient lediglich der Dokumentation der Meldungen vor Zulassung und ermöglicht einen späteren Vergleich mit den eingereichten Zulassungsunterlagen und deren Prüfung auf Vollständigkeit.

Für die zuständige BOB ergibt sich hieraus keine Verpflichtung zur Bewertung der Einzelfälle und zur eventuellen Einleitung von Maßnahmen.

Bisherige Vorgaben nach der 5. AMG-Novelle (1995) :

§ 40 (1) Satz 4

Über alle ***schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse***, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, muss die Ethik-Kommission unterrichtet werden.

Frage:

Wer hat Wann Welche EK Wie zu unterrichten ?

GCP-V

Abschnitt 4 - Dokumentations und Mitteilungspflichten

§ 12 Anzeige- und Dokumentationspflichten des *Prüfers*

(4) Der *Prüfer* hat den *Sponsor unverzüglich* über das Auftreten *schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* , ... , zu unterrichten und ihm anschließend einen ausführlichen schriftlichen Bericht zu übermitteln,

... *ausgenommen Ereignisse*, über die laut Prüfplan oder Prüferinformation nicht unverzüglich berichtet werden muss, ...

Personenbezogene Daten sind vor ihrer Übermittlung unter Verwendung des Identifizierungscodes der betroffenen Person zu pseudonymisieren.

GCP-V

Abschnitt 4 - Dokumentations und Mitteilungspflichten

§ 12 Anzeige- und Dokumentationspflichten des *Prüfers*

- (5) Über *unerwünschte Ereignisse* und *unerwartete klinisch-diagnostische Befunde*, **die im Prüfplan für die Bewertung der klinischen Prüfung als entscheidend bezeichnet sind**, unterrichtet der Prüfer den Sponsor innerhalb der im Prüfplan angegebenen Fristen, Abs. 1 (**richtig 4**) Satz 2 gilt entsprechend.
- (6) Im Fall des **Todes** einer betroffenen Person übermittelt der Prüfer
- der **zuständigen EK**,
bei multizentrischen Studien auch der **beteiligten EK**,
 - der **zuständigen BOB**
 - sowie dem **Sponsor**
- alle für die Erfüllung ihrer Aufgaben erforderlichen Auskünfte.**

Personenbezogene Daten sind vor ihrer Übermittlung unter Verwendung des Identifizierungscodes der betroffenen Person zu pseudonymisieren.

GCP-V

Abschnitt 4 - Dokumentations und Mitteilungspflichten

§ 12 Anzeige- und Dokumentationspflichten des *Prüfers*

(7) Bei klinischen Prüfungen mit AM, die aus einem

- *gentechnisch veränderten Organismus*
- oder einer *Kombination von gentechnisch veränderten Organismen*

bestehen oder solche enthalten, hat der Prüfer den Sponsor unverzüglich über Beobachtungen von in der Risikobewertung nicht vorgesehenen etwaigen schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt zu unterrichten.

GCP-V

Abschnitt 4 - Dokumentations und Mitteilungspflichten

§ 13 Anzeige- und Dokumentationspflichten des *Sponsors*

- (1) Der Sponsor hat alle ihm von den Prüfern mitgeteilten *UEs* **ausführlich zu dokumentieren.**

Diese Aufzeichnungen werden den ***zuständigen Behörden*** anderer Mitgliedstaaten der EU und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den EWR, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, ***auf Anforderung*** übermittelt.

Personenbezogene Daten sind vor ihrer Übermittlung unter Verwendung des Identifizierungscode der betroffenen Person zu pseudonymisieren.

GCP-V

Abschnitt 4 - Dokumentations und Mitteilungspflichten

§ 13 Anzeige- und Dokumentationspflichten des *Sponsors*

- (2) Der Sponsor hat über jeden ihm bekannt gewordenen ***Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung*** (***Suspected Unexpected Adverse Reaction - SUSAR***)
- ***unverzüglich***, spätestens aber innerhalb von ***15 Tagen*** nach dem Bekanntwerden,
 - die ***zuständige EK***,
 - die ***zuständige BOB***
 - und die ***zuständigen Behörden anderer MS der EU*** oder des ***EWR***, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird,
 - sowie die an der klinischen Prüfung beteiligten ***Prüfer*** zu unterrichten.

Personenbezogene Daten sind vor ihrer Übermittlung unter Verwendung des Identifizierungscode der betroffenen Person zu pseudonymisieren.

GCP-V

Abschnitt 4 - Dokumentations und Mitteilungspflichten

§ 13 Anzeige- und Dokumentationspflichten des Sponsors

(3) Der Sponsor hat über jeden ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung, die zu einem **Todesfall** geführt hat

- **unverzüglich**,
spätestens aber innerhalb von **7 Tagen** nach dem Bekanntwerden,
- die zuständige EK,
- die zuständige BOB
- und die zuständigen Behörden anderer MS der EU oder des EWR , in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird,
- sowie die an der klinischen Prüfung beteiligten Prüfer,
- alle für die Bewertung wichtigen Informationen
- und innerhalb von höchstens **8 weiteren Tagen** die weiteren relevanten Informationen zu übermitteln

Personenbezogene Daten sind vor ihrer Übermittlung unter Verwendung des Identifizierungscodes der betroffenen Person zu pseudonymisieren.

GCP-V

Abschnitt 4 - Dokumentations und Mitteilungspflichten

§ 13 Anzeige- und Dokumentationspflichten des *Sponsors*

- (4) Der Sponsor unterrichtet **unverzüglich**, spätestens aber innerhalb von **15 Tagen** nach dem Bekanntwerden, die zuständige EK, die zuständige BOB, und die zuständigen Behörden anderer MS der EU oder des EWR, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, **über jeden Sachverhalt, der eine erneute Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung des Prüfpräparates erfordert.**

Hierzu gehören insbesondere

- 1. Einzelfallberichte von schwerwiegenden NW mit unerwartetem Ausgang,*
- 2. eine Erhöhung der Häufigkeit erwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen, die klinisch relevant berertet wird,*
- 3. Verdachtsfälle schwerwiegender unerwarteter Nebenwirkungen, die sich ereigneten , nach dem die betroffene Person die klinische Prüfung bereits beendet hat,*
- 4. Ereignisse im Zusammenhang mit der Studiendurchführung oder der Entwicklung des Prüfpräparates, die möglicherweise die Sicherheit der betroffenen Personen beeinträchtigen können*

GCP-V

Abschnitt 4 - Dokumentations und Mitteilungspflichten

§ 13 Anzeige- und Dokumentationspflichten des **Sponsors**

(5) Sofern* **Maßnahmen nach § 11**** ergriffen werden, unterrichtet der Sponsor unverzüglich die zuständige EK, die zuständige BOB, und die zuständigen Behörden anderer MS der EU oder des EWR, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, über diese sowie die diese auslösenden Umstände.

* *vom Sponsor*

** *Schutz vor unmittelbarer Gefahr*

GCP-V

Abschnitt 4 - Dokumentations und Mitteilungspflichten

§ 13 Anzeige- und Dokumentationspflichten des *Sponsors*

- (6) Der Sponsor hat der *zuständigen EK*, der *zuständigen BOB*, und den *zuständigen Behörden anderer MS* der EU oder des EWR, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, während der Dauer der Prüfung
- einmal *jährlich* oder *auf Verlangen*
 - eine *Liste aller während der Prüfung aufgetretenen Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen*
 - sowie einen *Bericht über die Sicherheit der betroffenen Personen* vorzulegen.

6. Sponsor's Responsibilities

6.3.2.1 Content of the *annual safety report*

The annual safety report should have **three parts** :

- 1) a **line listing** of all suspected SARs (including all SUSARs) occurred in the concerned trial,
- 2) **aggregate summary tabulation** of suspected SARs that occurred in the concerned trial,
- 3) a **report on the subjects safety**

When the sponsor is responsible for ***several clinical trials with the same tested IMP in Community***, the annual safety report should include:

- per trial : line listing and aggregate summary tabulations,
- a report on the subjects' safety on the tested IMP taking into account all the data collected in the whole development program.

In the case the tested IMP is ***authorised*** and ***marketed in any MS***, the annual safety report could be append as a special part of the **Periodic Safety Update Report (PSUR)**.

GCP-V

Abschnitt 4 - Dokumentations und Mitteilungspflichten

§ 13 Anzeige- und Dokumentationspflichten des *Sponsors*

- (7) Erhält der Sponsor bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die aus einem *gentechnisch veränderten Organismus* oder einer *Kombination von gentechnisch veränderten Organismen* bestehen oder solche enthalten, neue Informationen über *Gefahren für die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt*, hat er diese der zuständigen BOB unverzüglich mitzuteilen.

GCP-V

Abschnitt 4 - Dokumentations und Mitteilungspflichten

§ 13 Anzeige- und Dokumentationspflichten des *Sponsors*

- (8) Der Sponsor unterrichtet
- *die zuständige Behörde,*
 - *die zuständige BOB,*
 - die **zuständige EK**
 - und die *zuständigen Behörden anderer MS der EU oder des EWR*, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird,
 - innerhalb von **90 Tagen** über die Beendigung der klinischen Prüfung.

Wurde die klinische Prüfung durch den Sponsor abgebrochen oder unterbrochen, erfolgt die Unterrichtung innerhalb von **15 Tagen** unter Angabe der Gründe für den Abbruch.

GCP-V

Abschnitt 4 - Dokumentations und Mitteilungspflichten

§ 13 Anzeige- und Dokumentationspflichten des *Sponsors*

- (9) Der Sponsor übermittelt der *zuständigen BOB* und der *zuständigen EK* innerhalb *eines Jahres* nach Beendigung der klinischen Prüfung eine Zusammenfassung des Berichts über die klinische Prüfung, *der alle wesentlichen Ergebnisse* der klinischen Prüfung abdeckt.

§ 14 Mitteilungspflichten der zuständigen BOB

(1) Die *zuständige BOB* unterrichtet

- die für die *Überwachung zuständige Behörden*,
- die **zuständige Ethik-Kommission**
- sowie die die Kommission der Europäischen Gemeinschaften

unverzüglich und unter Angabe von Gründen über die Anordnung von Abhilfemaßnahmen nach § 42a Abs. 5 AMG. *

* Wenn der BOB im Rahmen ihre Tätigkeit Tatsachen bekannt werden, die die Annahme rechtfertigen, dass der Sponsor, ein Prüfer oder ein nderer Beteiligter seine Verpflichtungen im Rahmen der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung nicht mehr erfüllt ...

Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use

CT-05-EN – April 2004

6. Sponsor's Responsibilities

6.2.1 Assessment of seriousness

Seriousness shall be determined according to definition in Article 2 of the Dir. 2001/20/EC taking into account the comments presented in Annex I.

6.2.2 Assessment of causality

Causality shall be determined according to the definition of an adverse reaction as given in Article 2 of the Directive 2001/20/EC taking into account the comments presented in Annex 1.

All adverse events judged by

- either the investigator or the sponsor
- as having a reasonable suspected causal relationship to an IMP

qualify as adverse reactions.

The causality assessment given by the investigator should not be overruled by the sponsor.

If the sponsor disagrees with the investigator's causality assessment, both, the opinion of the investigator and the sponsor should be provided with the report.

6. Sponsor's Responsibilities

6.2.3 Sponsor's assessment of expectedness

The definition of the term “*unexpected*” is given in the Directive 2001/20/EC.

Reports, have to be considered as unexpected if they add significant information on the specificity or severity of an expected adverse reaction.

The **expectedness of an adverse event / reaction** shall be determined by the sponsor according to the **reference document** as defined in the study protocol

- (e.g. investigator's brochure for an unapproved investigational medicinal product
- or summary of product characteristics (SmPC) for an authorised medicinal product in the EU, which is being used according to the terms and conditions of the marketing authorisation).

When the IMP has a MA in several MS with different SPCs, the sponsor must select one of them as a reference document for assessing expectedness and must mention it in the protocol.

6. Sponsor's Responsibilities

6.3.1.6.5 How to inform the EC of the MS

Member States may take measures to permit that the **Ethics Committee concerned** could only receive expedited individual SUSAR reports occurred to subjects who have been recruited at that Member State, provided that:

- a) **SUSARs from other Member States or from third countries** are reported at least **quarterly**, as a **line listing accompanied by a brief report** by the sponsor highlighting the main points for concern;
- b) **any changes increasing the risk to subjects and any new information that may affect adversely the safety of the subjects or the conduct of the trial** should also be provided as soon as possible, but within a **minimum of fifteen days**.

6. Sponsor's Responsibilities

6.3.1.8 Managing events/adverse reactions in blinded trials and high morbidity and high mortality diseases

As a **general rule treatment codes should be broken by the sponsor before reporting a SUSAR** to the competent authority and the Ethics Committee of the concerned Member States.

Although it is advantageous to retain the blind for all patients prior to final study analysis, **when a serious adverse event may be a serious unexpected or otherwise adverse reaction which is judged reportable on an expedited basis**, it is recommended that the blind be broken only for that specific patient by the sponsor even if the investigator has not broken the blind.

It is also recommended that, when possible and appropriate, the blind be maintained for those persons, such as biometrics personnel, responsible for data analysis and interpretation of results at the study's conclusion.

The unblinding of single cases by investigators in the course of a clinical trial should only be performed if relevant for the safety of the trial subject.

6. Sponsor's Responsibilities

6.3.1.8 Managing events/adverse reactions in *blinded trials* and high morbidity and high mortality diseases

It is recommended that in cases of a blinded study, the case is assessed for seriousness, expectedness and causal relationship as if it was the tested IMP that caused the reaction.

If the case is a SUSAR then the case will be unblinded.

Then two possibilities have to be taken into account:

➤ *The administered IMP is the **tested IMP**:*
The case will be reported as a SUSAR to the relevant CAies.

➤ *The administered IMP is an **authorised comparator**:*

The event is re-assessed for expectedness according to the SPC as included in the protocol.

- If the event is unexpected the SUSAR will be reported;
- otherwise it is a suspected serious ADR and not reportable on an expedited basis.

6. Sponsor's Responsibilities

Managing adverse reactions/events in trials with **high morbidity** and **high mortality diseases**

For trials where efficacy end-points could also be SUSARs or when a fatal or other "serious" outcome

- is the **primary efficacy endpoint** in a clinical trial,
- the **integrity of the clinical trial may be compromised if the blind is broken.**

Under these and similar circumstances, it may be appropriate to reach agreement with **competent authorities** in advance concerning

- *serious events that would be treated as disease-related*
- *and not subject to systematic unblinding and expedited reporting.*

Modalities for reporting these adverse reactions must be clearly defined in the protocol.

6. Sponsor's Responsibilities

6.4 How to inform the investigators ?

The sponsor shall inform all investigators concerned on findings that could adversely affect the safety of study subjects.

If appropriate, the information can be aggregated in a line listing of **SUSARs** in periods as warranted by the nature of the clinical development project and the volume of SUSARs generated.

This **line listing** should be accompanied by a *concise summary of the evolving safety profile* of the investigational medicinal product.

In the case of **blinded trials** the line listing should present data on all SUSARs,

- regardless of the medication administered (e.g. active / placebo), thereby when possible and appropriate,
- maintaining the blind be maintained and reducing the risk of inadvertently informing the investigators with regard to the identity of the medication should be avoid.

GCP-V

Abschnitt 4 - Dokumentations und Mitteilungspflichten

§ 13 Anzeige- und Dokumentationspflichten des *Sponsors*

- (9) Der Sponsor stellt sicher, dass die wesentlichen *Unterlagen* der klinischen Prüfung einschließlich der Prüfbögen nach Beendigung oder dem Abbruch der Prüfung **mindestens 10 Jahre aufbewahrt** werden.

Andere Vorschriften zur Aufbewahrung von medizinischen Unterlagen beliben unberührt.