

Bewertung Klinischer Prüfungen
nach der 12. AMG Novelle und GCP-Verordnung
**Verfahren bei unerwünschten Ereignissen/
unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen**

Wessler, Mainz

- *Definitionen*
- *Europäische Guidance*
- *Konsequenzen, Verfahrensweise des Arbeitskreises*

1)

- *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 beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels nachteilige (schädliche) und unbeabsichtigte Reaktion [adverse drug 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 (Fachinformation; Prüferinformation) ab.

2)

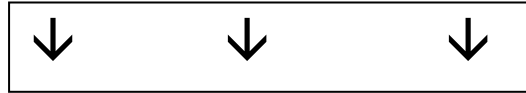
Definitionen (3. Bekanntmachung BfArM)

Verdachtsfall einer Nebenwirkung, wenn

- ✓ beim Patienten
- ✓ beobachtete (Meldequelle)
- ✓ schädliche und unbeabsichtigte Begleiterscheinung
- ✓ mit der Gabe eines Arzneimittels
- ✓ im zeitlichen Zusammenhang steht
- ✓ und nicht sich nach angemessener Recherche als evident auf andere Weise als durch die Gabe des Arzneimittels verursacht angesehen werden muss.

3)

mitteilungsrelevante Verdachtsfälle



	Related	Probable	Possible	Unlikely
1) specific tests (rechallange; ab; metabolites)	+			
2) reasonable temporal relation	+	+	+	
3) withdrawal response	+	+		
4) expected pharmacological response	+	+	+	
5) another cause unlikely	+			
6) another cause just as likely			+	+

4)

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

5)

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 Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen**

- **Sicherheitsbericht** *einmal jährlich oder auf Verlangen*
einmal jährlich oder auf Verlangen

6)

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



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

7)

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***

**von den EKs bei der Beratung des Antrags auf zustimmende
Bewertung zu beachten!**

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

(Todesfall, der durch Grunderkrankung verursacht wurde, muss weder von Sponsor noch vom Prüfer der EK mitgeteilt werden; jedoch Dokumentationspflicht im Sicherheitsbericht; europäische Richtlinie Ziffer 6.3.1.9

8)

Europäische Guidance ENTER/CT 3

6.1. The sponsor is responsible for the ongoing safety evaluation

6.2.1 Assessment of seriousness

6.2.2 Assessment of causality (Verweis auf Direktive 2001/20 [Definition AE] und Annex 1; reasonable suspected causal relationship →→ adverse reaction)

6.2.3 Sponsor`s assesment of expectedness (Bezug: I.B., SmPC)

6.3. Reporting SARs (an Behörde ?)

6.3.1.1.1: a) IMP (in EU zugelassen): all SUSARS of IMP and comparator of the concerned trial

b) IMP (nicht in EU zugelassen): all SUSARS of IMP and comparator of all trials conducted by the same sponsor, or identified by spontaneous reports or publication or transmitted by another regulatory authority

6.3.1.1.2 other safety issues requiring expedited reporting

- ESAR with unexpected (fatal) outcome**
- clinically important increase in the rate of ESAR**
- post-study SUSARs**

- **new event likely to affect the safety of subjects**
(serious event; lack of efficacy; major new preclinical finding)



GCP-V § 13, Abs. 4

6.3.1.2 What should not be reported: expected SAR, AR

6.3.1.6.5 How to inform the EC:

in accordance with national legislation, EC concerned may only receive expedited individual reports of SUSARs that occurred in subjects who had been recruited at that member state, provided that:

- a) **line listing of all SUSARs at least quarterly accompanied by a brief report**
- b) **any changes increasing the risk to subjects or new issues as soon as possible but not later than 15 days**

9)

Zwischenfallsmeldungen *beurteilbar* zuschicken mit folgenden Angaben:

- a) **Begleitschreiben, Zwischenfallsreport (siehe auch Annex 3)**

(u.a. Studientitel, EudraCT-Nummer, Prüfplancode, AE-Beschreibung [Ereignisbeschreibung: klinische Situation vor Studienbeginn bzw. vor Auftreten des ADR; ADR-Beschreibung mit relevanten 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; Obduktionsbericht.

Tabellarische Auflistung mit Zuordnung von Erst- und Folgeberichten, fortlaufend aktualisiert und nummeriert, [Report-Code, Alter, Geschlecht, Ereignis mit Ausgang, Kausalität Prüfer/Sponsor]

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

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

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

e) Stellungnahme des Sponsors/LKPs/Prüfers ob,

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

10)

Konsequenzen:

1) Auslegung der GCP-V entsprechend der europäischen Guidance

2) SUSAR-Einzelmitteilungen nur aus der konkreten klinischen Prüfung - in Deutschland (?) beobachtet - an die ff EK

Mitteilung, die dem Stand der Wissenschaft entsprechen muss; ergebnisoffene Bewertung; Definitionen beachten; spätestens die erste, zeitnah einzureichende „Follow up-Mitteilung“ muss aussagefähige Angaben enthalten, inklusive Angaben zur klinischen Situation vor Studienbeginn/vor ADR; tabellarische Auflistung unabdingbar.

3) 3-Monatsliste (6-Monatsliste) aller SUSARs, entsprechend aufbearbeitet.

Trennung der SUSARs nach Klinischen Prüfungen und Spontanberichten; SUSARs aus klinischen Prüfungen sind in einer organsystem-bezogenen Tabelle, symptombezogen zusammenzufassen mit Angaben der Populationsgröße (vergleichbar zur I.B.).

4) Sofortige Mitteilung bei erhöhtem Risiko oder Verdacht auf eine Verschlechterung der Patientensicherheit

5) Formalisiertes Antwortschreiben der zuständigen Ethik-Kommission zu Einzelmeldungen

a) Die EK geht davon aus, das der/die eingereichten Zwischenfall/fälle im Hinblick auf Kausalität und mögliche Konsequenzen nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft ergebnisoffen von Ihnen beurteilt wird/werden; prüfen Sie bitte sorgfältig, ob die vorliegenden Bewertungen ggf. zu ändern sind.

b) Die EK geht davon aus, dass Sie mögliche Konsequenzen, die sich zur Wahrung der Sicherheit der betroffenen Personen aus den Zwischenfallsberichten ergeben können, eigenverantwortlich und unverzüglich vornehmen. Konsequenzen, die sich daraus für betroffene Personen oder die Durchführung der Studie ergeben, sind uns zeitnah mitzuteilen.

c) Zusätzlich fallbezogene Kommentierung, wenn die zuständige EK dies für notwendig erachtet.

6) Angaben im Prüfplan notwendig zur Regelung der Mitteilungspflicht des Prüfers an den Sponsor bei

- schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (die entweder unverzüglich oder nicht unverzüglich dem Sponsor zu melden sind)

- unerwünschten Ereignissen und unerwarteten klinisch-diagnostischen Befunden (die im Prüfplan für die Bewertung der klinischen Prüfung als entscheidend bezeichnet sind innerhalb der im Prüfplan angegebenen Fristen)

zu beachten bei der Beratung des Antrags auf zustimmende Bewertung

7) Offizielle Mitteilung des Arbeitskreis der Medizinischen EKs (Vorschlag)

- alle Mitteilungen nach GCP-V § 13 (sowie 3-Monatsberichte) **ausschließlich an federführende EK** (bei monozentrischen Prüfungen an zuständige EK); bei Todesfällen kann die lokal beteiligte EK Unterlagen beim Prüfer anfordern

- entsprechend der Gültigkeit der GCP-V für **Klinische Prüfungen** und für **Deutschland** sind Mitteilungen nach §13 GCP-V nur darauf zu beziehen

- SUSARs sind Signalmeldungen keine Routinemitteilungen! Definition des „Verdachtsfalls“ muss beachtet werden; *„causality unkonwn or cannot excluded“* ist kein SUSAR !

- SUSARs müssen qualifiziert (siehe Anlage) mitgeteilt werden; spätestens der erste, zeitnahe „Follow up-Bericht“ muss nach wissenschaftlichen Kriterien beurteilbar sein

- für die Beurteilung der fortlaufenden Sicherheit der betroffenen Personen während einer klinischen Prüfung ist der Sponsor verantwortlich; nachgestuft die BOB; nachgestuft die zuständige EK

- für die Sicherheit der „betroffenen Personen“ notwendige Konsequenzen hat der Sponsor eigenverantwortlich und unverzüglich vorzunehmen (z.B. siehe §11 GCP-V)

- SUSAR Mitteilungen (bezogen auf Deutschland und die konkrete Studie) werden in der Regel von der zuständigen EK unter Verweis auf die Eigenverantwortung des Sponsor mittels eines Standardschreibens beantwortet

- Schweigen der zuständigen EK entbindet den Sponsor nicht von seiner Eigenverantwortung und der wissenschaftlichen Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung

- weiterführende Mitteilungen an die ff EK (z.B. Spontanberichte, Literatur) sind zu bündeln und mit einer Begründung (*warum erfolgt Mitteilung*) und einer Bewertung (*Nutzen-Risiko; Konsequenzen für die konkrete Studie*) zu versehen

- eine Bearbeitung der Mitteilungen durch die zuständige EK erfolgt nur bei Beachtung der aufgeführten Punkte

- **Siehe auch Beitrag 11**