

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

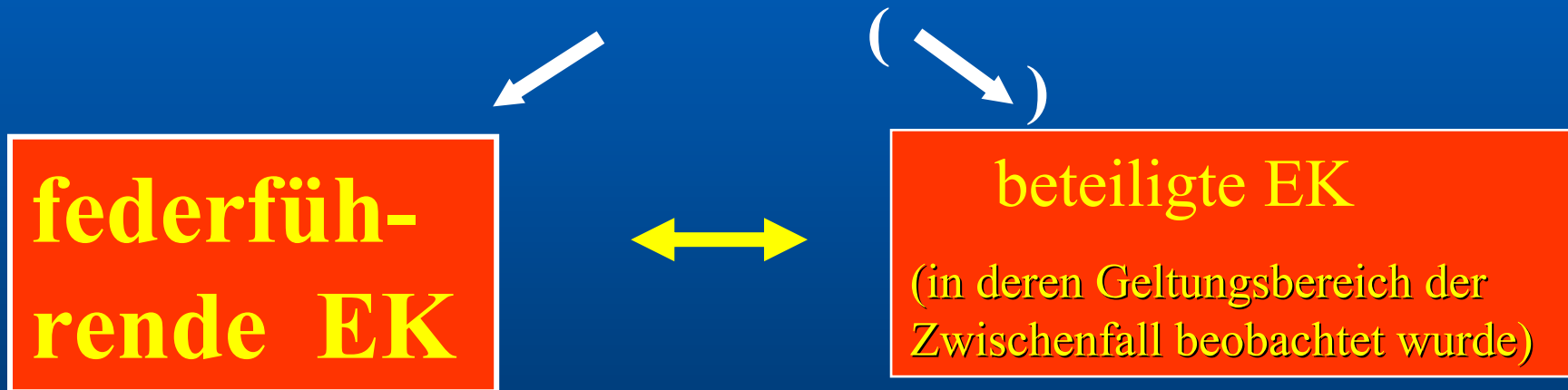
innerhalb von 15 Tagen

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 Verdachtfälle 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**