

12. AMG-Novelle und Rechtsverordnung

Was verändert sich bei Klinischer Prüfungen durch die Umsetzung der
EU Clinical Trial Directive 2001/20/EG in nationales Recht?

- Sind IITs heute noch möglich? -

09.09.2004

Zentrum Klinische Studien (ZKS)
Universitätsklinikum Freiburg

12. AMG-Novelle und Rechtsverordnung

- welches sind die wesentlichen Änderungen
 - allgemeines Procedere
 - Genehmigungsverfahren
 - Mitteilungspflichten
- die 3. Bekanntmachung des BfArM / PEI
- wie kann's weitergehen mit IITs?

EU –Legislation

The EU “Clinical Trial Directive” (2001/20/EC) on the establishment of **GCP applies to all clinical trials** on medicinal products of human use.

Only non-interventional trials are excluded.

12. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes **Nicht-interventionelle Prüfung**

- Gesetzesbeschluss zur 12. AMG-Novelle, Artikel 1, §4, Absatz 23, 30.07.2004 & EU Richtlinie 2001/20/EG, Artikel 2c, 04.04.2001
 - **Arzneimittel: Anwendung nur im Rahmen der Zulassung**
 - **Behandlung gemäß üblicher ärztlicher Praxis (AWB),**
 - kein Prüfplan wie bei klinischer Prüfung
 - **Analyse der Daten mit epidemiologischen Methoden**
- Zusätzlich in der EU Richtlinie 2001/20/EG, Artikel 2c
 - **keine zusätzlichen Diagnose- /Überwachungsverfahren**
 - **Entscheidung über die Behandlung mit Arzneimittel ist unabhängig von Teilnahme an der klinischen Prüfung**

Bedeutung von IITs

Wissenschaftsorientierte, akademische klinische Forschung:

- durch Industriegelder „mit-, teilfinanziert“
 - „TOS“ mit nahezu ausschließlichen „Marketingaspekten“
 - „TOS“ mit **wichtigen Therapieansätzen** – und fortschritten
- **öffentlich gefördert**
 - „neutrale“ klinische Forschung
(ohne „hintergründige“ Profitorientierung)
 - Prüfung neuer komplexer Therapiekonzepte
in großen multizentrischen Studien

Fazit: wir brauchen weiterhin solche Studien

All Clinical Trials with Medicinal Products for Human Use

Es sind dabei künftig zu befolgen:

- AMG gem. der 12. Novellierung (30.07.2004)
- EU Guidance Dokumente implementiert in einer „Rechtsverordnung“ (gem § 42 (3) AMG): **GCP-V** (09.08.2004)
- **Verwaltungsvorschrift**
(3. Bekanntmachung BfArM/PEI zur klinischen Prüfung am Menschen)

12. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes Wesentliche Veränderungen für „Investigator-Sponsors“

- **Genehmigung durch die CA (BRD: BfArM & PEI)**
- **Zustimmung durch die Ethikkommission(en)**
- **Patientenaufklärung und Einverständnis**
- **Bereitstellung der Prüfsubstanz(en)**
 - **Import aus Drittländern!**
- **Dokumentation und Monitoring nach GCP Standard**
- **Pharmakovigilanz: Mitteilungspflichten**
- **Inspektionen**
- **Trial Master File**

Planung einer KP: Genehmigungsverfahren

Zusammenfassung

1. EudraCT-Nummer **unter**

- ▶ <http://eudract.emea.eu.int/>
- ▶ <https://eudract.emea.eu.int/eudract/index.do>

Stichworte:

- Versionen: Teststudie – reelle Studie
- Step 1: Security Code ▶ via eMail ▶
- Step 2: EudraCT-Nummer ▶ via eMail

Planung einer KP: Genehmigungsverfahren

Zusammenfassung

2. Genehmigungsverfahren durch Bundesoberbehörden (CAs)

Antragsformulare

- Genehmigung (*.doc /*.pdf)
- Änderung (*.doc /*.pdf)
- Beendigung (*.doc /*.pdf)

unter

▶ http://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/klin_pr/bekanntm/index.php?more=koment.php

- bis auf sehr wenige, minimale Änderungen ist das EMEA-Formular 1:1 übernommen worden
- Sprache: deutsch

Planung einer KP: Genehmigungsverfahren

Zusammenfassung

Unterlagen für Genehmigungsverfahren (BOB) und Antragsverfahren (EK) (nach § 7 GCP-V)

Bestätigung für EudraCT-Nr.
Begleitschreiben (incl. PP-Nr., ...)
unterzeichneter Prüfplan
(incl. EudraCT-Nr., ...)

Sponsor

LKP / Hauptprüfer (auch Nicht-Ärzte)

Prüfzentren, Labore

Prüferinformation

Erläuterung Gegenstand, Ziele

Erläuterung der Ein – und
Ausschlusskriterien (insb.
Alter, Geschlecht; Statistik)

Plan für Behandlung nach Studie

Ablehnungen von CAs / EKs

Datenschutz

**Ablehnungen von anderen EK
und Behörden**

**Bestätigung über Vorgehen zu
pseudonymisierten Daten**

Planung einer KP: Genehmigungsverfahren

Zusammenfassung

ferner bei Bundesoberbehörde vorzulegen

**Angaben zum Prüfpräparat
(IMPD; ggf. SmPC)
Unterlagen über Qualität und
Herstellung
toxikologische und
pharmakologische Unterlagen
Herstellungserlaubnis
Einfuhrerlaubnis
klinische Angaben
Nutzen-Risiko-Bewertung**

**ggf. Versicherung (xenogene IMP)
besondere Angaben bei genetisch
veränderten Organismen
federführende Ethik-Kommission
zuständige Behörden anderer
Staaten**

Planung einer KP: Genehmigungsverfahren

Zusammenfassung

3. Stellungnahme der Ethik-Kommissionen

- **EK UKL Frbg. überarbeitet momentan Formular (!)**
- **Übernahme durch *Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der BRD* ?**
- **daher für UKL Freiburg noch „altes“ Formular verwenden**
unter

<http://www.ethik-kommission.uniklinik-freiburg.de/>

▶ [Antragsformular](#)

Planung einer KP: Genehmigungsverfahren

Zusammenfassung

ferner bei Ethik-Kommission vorzulegen

Bedeutung der Studie

Risiko-Nutzen-Abwägung

**Rechtfertigung bei nicht-
geschäftsfähigen Personen u.a.**

Erklärung bei „abhängigen“ Personen

Finanzierung

CV der Prüfer u.a.

(finanzielle) Interessen der Prüfer

Eignung des Prüfzentrums

IC u.a. (deutsch)

**Untersuchungen und Abweichungen
zum Standard**

**Procedere zur Überprüfung
gleichzeitiger Teilnahme an
parallelen Studien**

Dokumentationsbögen

Versicherung (immer)

**Vergütung der Prüfer und
Teilnehmer**

Datenschutz

Verträge

Aussetzen / vorzeitige Beendigung

Ethik-Kommissionen-Liste

**deutsche PP-Zusammenfassung bei
englischem Prüfplan**

Planung einer KP: Genehmigungsverfahren

Zusammenfassung

4. Anzeige bei lokalen Behörden (gem. § 67 AMG)

Hinweise unter

<http://www.rp.baden-wuerttemberg.de/servlet/PB/menu/1059935/index.html>

Anzeige

z.B. formlos oder

über DIMDI-Formular (noch altes Vorlageformular)

Planung einer KP: Genehmigungsverfahren

Zusammenfassung

Angaben an lokale Behörde vor Studienbeginn:

Prüfer (incl. Berufsbezeichnung)

BOB, Datum der Genehmigung

LKP-EK mit Datum des pos. Votum

lokale EK mit Datum des pos. Votum

EudraCT-Nummer

Sponsor

LKP, Hauptprüfer

Labore usw.

PP-Titel, -code

Ziel der Studie

Anwendungsgebiet

Art der Studie

**Charakterisierung besonderer
Patienten**

Beginn, Dauer

IMP (Bez., Stärke usw.)

BTM, Gentechnik,

Strahlenschutz, somat.

Genth., Gendiagnostikum?

Anzahl, Art der

Vergleichsprodukte

Planung einer KP: Genehmigungsverfahren

Zusammenfassung

Meldung an Lokale Behörde bei Ende der KP:

Anzeige über Beendigung der Studie
nach max. 90 Tagen, bei Abbruch
nach max. 15 Tagen

3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen

**Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung
bei der zuständigen Bundesoberbehörde**

**nach § 40 Abs. 1 Satz 2 sowie § 7 der Rechtsverordnung
nach § 42 Abs. 3 AMG (GCP-V)**

**Anzeige nachträglicher Änderungen
während der Durchführung klinischer Prüfungen
nach § 10 und der Beendigung einer klinischen Prüfung
nach § 13 Abs. 7 und 8 dieser Rechtsverordnung**

Entwurf vom 30. Juli 2004, Version 26. August 2004

3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumente

III. Anforderungen an die chemisch-pharmazeutische und biologische Dokumentation für Prüfpräparate der Phasen I – III

IV. Anforderungen an die präklinische Dokumentation für das Dossier zum Prüfpräparat

V. Anforderungen an die klinische Dokumentation für das Dossier zum Prüfpräparat

VI. Zusammenfassende Nutzen- Risiko-Bewertung

VII. Nachträgliche Änderungen

VIII. Anzeige der Beendigung der klinischen Prüfung, Bericht

IX. Glossar

X. Verzeichnis der zitierten Richtlinien und Leitlinien

3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen

II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumente

1. Begleitschreiben mit Angaben (z.B. Name o. Firma u. Anschrift d. Sponsors)
2. Ausgefülltes Antragsformular in schriftlicher und elektronischer Form
3. Kopie des Bestätigungsschreibens für EudraCT Nummer
4. unterzeichneter Prüfplan nach CPMP/ICH/135/95 + EudraNummer
5. Anlage zum Prüfplan zur Weiterbehandlung(..)der betroffenen Personen nach § 7 Abs 2 Nr.13 GCP-V

usw

insgesamt 16 Punkte

GCP-V §7 / Antragsstellung

- (1) Antrag auf Genehmigung in schriftlicher Form u. zusätzl. in elektronischer Form
- (2) Unterlagen, die dem Antrag beigefügt werden müssen
 1. Kopie des Bestätigungsschreibens von EudraDatenbank vergebenen EudraCT-Nr.
 2. Begleitschreiben
 3. Unterzeichneter Prüfplan + EudraCT-Nr.
 4. Name oder Firma und Anschrift des Sponsors

usw

insgesamt 15 Punkte

3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen

III. Anforderungen an die chemisch-pharmazeutische und biologische Dokumentation für Prüfpräparate der Phasen I – III

Anlage III / 1

Allgemeine Anforderungen an die mit dem Antrag auf Prüfgenehmigung vorzulegende chemisch-pharmazeutische und biologische Dokumentation für Prüfpräparate für klinische Prüfungen der Phasen I - III

Anlage III / 2

Anforderungen an die chemisch-pharmazeutische und biologische Dokumentation für klinische Prüfpräparate in generischen Bioäquivalenzstudien

Anlage III / 3

Anforderungen an die chemisch-pharmazeutische und biologische Dokumentation für zugelassene, modifizierte Referenzpräparate in klinische Prüfungen

3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen

III. Anforderungen an die chemisch-pharmazeutische und biologische Dokumentation für Prüfpräparate der Phasen I – III

Anlage III / 1

Allgemeine Anforderungen an die ...(...).. vorzulegende ..(..) Dokumentation für Prüfpräparate für klinische Prüfungen der Phasen I - III

IV. Anforderungen an die präklinische Dokumentation für das Dossier zum Prüfpräparat

Anlage IV/1. Pharmakodynamik und Anlage IV/2. Pharmakokinetik

GCP-V §7 / Antragsstellung

(4) ...ist ferner vorzulegen

1. Das Dossier zum Prüfpräparat mit folgendem Inhalt
 - a) Unterlagen zu Qualität u. Herstellung
 - b) Pharamkologisch-toxikologischen Prüfungen
 - c) Vorgesehener Kennzeichnung
 - d) Herstellerungerlaubnis
 - e) Einfuhrerlaubnis
 - f) Ergebnisse bisheriger klinischer Prüfungen
 - g) Risiko-Nutzen-Bewertung

Pharmakovigilanz

Überwachung, Bewertung & Erhöhung der Sicherheit v. Arzneimitteln

- **12. AMG-Novelle §63b, §4 Absatz 13** *06.08.2004 1
- **GCP-Verordnung** (Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG)
§3, §6, §11, §12, §13, §14 *09.08.2004 2
- **BfArM & PEI - 3. Bekanntmachung** zur Anzeige von Nebenwirkungen,
Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmißbrauch
(nach §29, Abs. 1 Satz 2 bis 8 AMG) *15.05.1996 3

Dokumentationspflicht & Melde/Mitteilungspflicht

- Meldung/Mitteilung, Dokumentation und Aufarbeitung von schwerwiegenden / entscheidenden unerwünschten Ereignissen / Nebenwirkungen
- Berichte über Verdachtsfälle von (un)erwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen und wissenschaftliche Bewertung dieser Berichte
- Maßnahmen zur Arzneimittelsicherheit durch den pharmazeutischen Hersteller und durch nationale / internationale Behörden (Eudravigilanz-Datenbank).

§ Verordnungen, Richtlinien, Leitlinien

- 4 ➤ **Clinical Trial Directive 2001/20/EG (GCP-Directive) Article 16,17,18 *04.04.2001**
- 5 ➤ **Directive 2001/83/EC *06.11.2001 & Directive 2004/27/EC *31.03.2004**
- 6 ➤ **Council Regulation (EEC) No 2309/93, Chapter 3 *22.07.1993 *amended 23.03.1998 by Commission Regulation (EC) No 649/98**
- 7 ➤ **Commission Regulation (EC) No 540/95 *10.03.1995**
- 8 ➤ **ICH Topic E 2 A Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95) *01.06.1995**
- 9 ➤ **ICH E2B(M) Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports (CPMP/ICH/287/95) *01.11.2000**
- 10 ➤ **Detailed Guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use *EC, Revision 1, April 2004**
- 11 ➤ **Volume 9 - Pharmacovigilance Eudralex * Vers. June 2004**

AE

Unerwünschtes Ereignis :

Jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichen Zusammenhang steht.



AR

Unerwartet ?

Nebenwirkung

Jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung.

SAE

Schwer-
wiegend ?

SAR

Nebenwirkung (AR / SAR) unerwartet ?

Prüfpräparate

Unerwartete Nebenwirkung ist eine Nebenwirkung, die nach Art oder Schweregrad nicht mit der vorliegenden Information über das Prüfpräparat übereinstimmt.

2

- Prüferinformation (IB = Investigator's Brochure)
(nicht zugelassene Prüfpräparate)
- Fachinformation (SmPC – Summary of medicinal Product Characteristics)
(zugelassene Prüfpräparate)

Zugelassene Arzneimittel

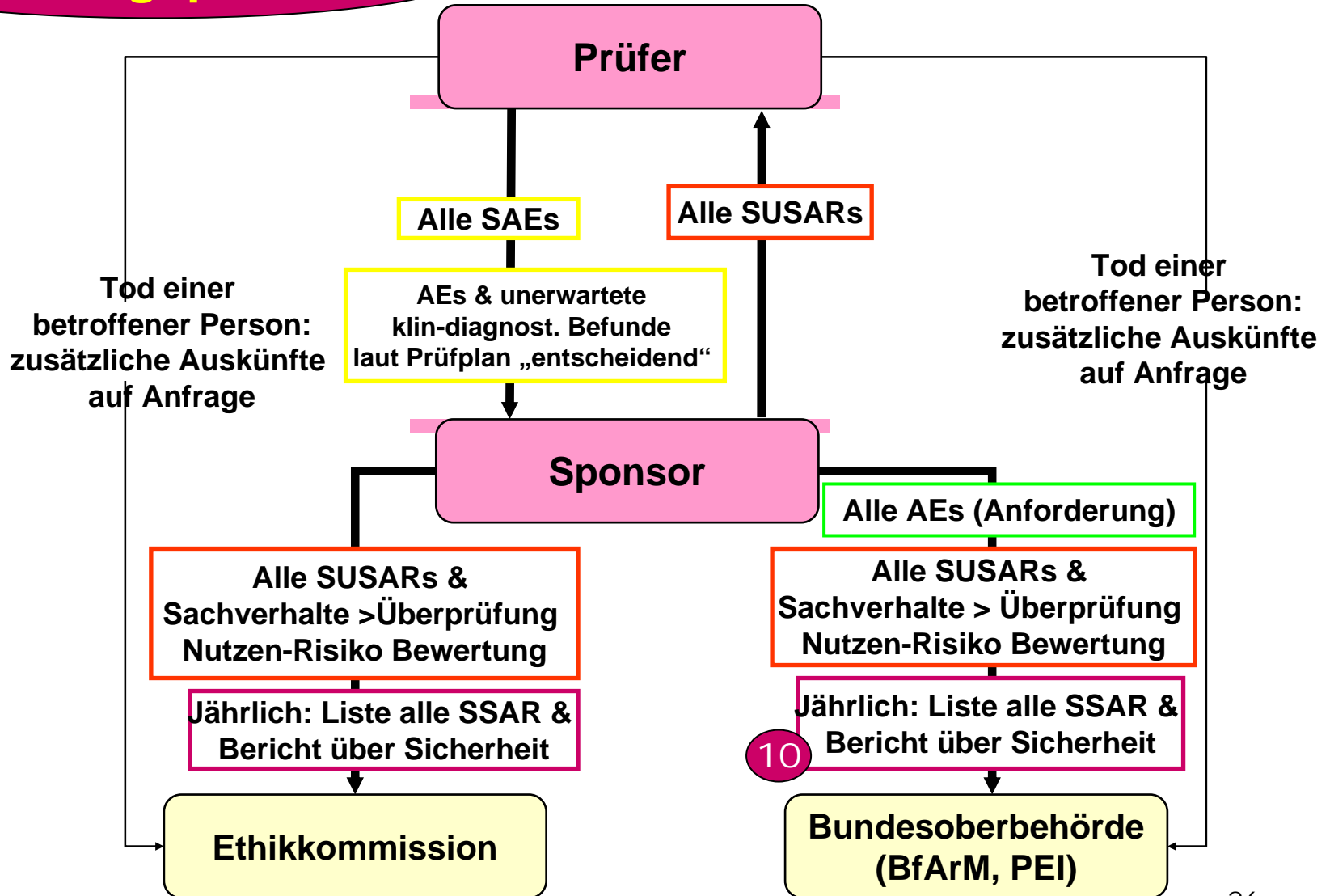
Unerwartete Nebenwirkungen sind Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ausgang von der Packungsbeilage des Arzneimittels abweichen.

SUSAR
Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
Verdachtsfall - schwerwiegende unerwartete Nebenwirkung

2

Pharmakovigilanz in klinischen Prüfungen laut GCP-Verordnung

Mitteilungspflichten



SUSAR - Einzelfallbericht Fristen-Forms

SUSAR

Meldung **unverzüglich** – spätestens innerhalb von **15 Kalendertagen**

SUSAR: Tod oder lebensbedrohlich

Meldung **unverzüglich** – spätestens innerhalb von **7 Kalendertagen**

Meldung Maßnahmen - spätestens innerhalb von **8 Kalendertagen**

2

SUSAR: wissenschaftliche Bewertung

kann nach der 15 -Tage-Frist vorgelegt werden

BfArM

1 UAW-Meldebogen

http://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/klin_pr/form/index.php

2 Begleitschreiben für Anzeige eines Verdachtsfalls

http://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/klin_pr/form/Begleitschreiben.rtf

CIOMS

CIOMS FORM: Suspect Adverse Reaction Report

<http://www.cioms.ch/cioms.pdf>

CIOMS

➤ CIOMS FORM: Suspect Adverse Reaction Report

CIOMS FORM

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT																			

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE	3. SEX	4-6 REACTION ONSET			8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION
		Day	Month	Year	Years		Day	Month	Year	
7 + 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)										<input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING

Die im Text des Einzelfallberichts enthaltenen Informationen müssen detailliert sein und Nachvollziehbarkeit des Falls & die Bewertung des Kausalzusammenhang zwischen Therapie mit dem Prüfpräparat und dem Ereignis ermöglichen.

CIOMS

➤ CIOMS FORM: Suspect Adverse Reaction Report

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION			
14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)		20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA	
15. DAILY DOSE(S)	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA	
17. INDICATION(S) FOR USE			
18. THERAPY DATES (from/to)		19. THERAPY DURATION	
III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY			
22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)			
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergics, pregnancy with last month of period, etc.)			

➤ **CIOMS FORM: Suspect Adverse Reaction Report**

IV. MANUFACTURER INFORMATION	
24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER	
	24b. MFR CONTROL NO.
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER	24d. REPORT SOURCE <input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL
DATE OF THIS REPORT	25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP



➔ BfArM: UAW-Meldebogen I

BfArM

BERICHT ÜBER UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN (auch Verdachtsfälle)						
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Tel.: 0228/207-30, FAX: 0228/207-5207						
						BfArM
Firmen Code Nr.	Pat. Init.	Geburtsdatum	Geschlecht	Größe	Gewicht	Schwangerschafts- woche:
	N-name <input type="checkbox"/> V-name <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	m <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Beobachtete unerwünschte Wirkungen		aufgetreten am		Dauer		
Arzneimittel / Darreichungsform	Tages- dosis	Appli- kation	gegeben von / bis	wegen (Indikation)		
1. Chrg.-Nr:						
2. Chrg.-Nr:						
3. Chrg.-Nr:						
4. Chrg.-Nr:						
Vermuteter Zusammenhang mit Arzneimittel Nr. <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4		dieses früher gegeben ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		vertragen ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		ggf. Reexposition neg. <input type="checkbox"/> pos. <input type="checkbox"/>
Sonderkrankung:		Begleiterkrankungen:				

➔ BfArM: UAW-Meldebogen I

BfArM

Anamn. Besonderheiten: Nikotin <input type="checkbox"/> Alkohol <input type="checkbox"/> Kontrazeptiva <input type="checkbox"/> Schrittmacher <input type="checkbox"/> Implantate <input type="checkbox"/> Strahlentherapie <input type="checkbox"/> physikal. Therapie <input type="checkbox"/> Diät <input type="checkbox"/> Allergien* <input type="checkbox"/> Stoffwechseldefekte <input type="checkbox"/> Arzneimittelabusus* <input type="checkbox"/> Sonstige: <input type="checkbox"/> weitere Erläuterungen			
Veränderung von Laborparametern in Zusammenhang mit der unerwünschten Arzneimittelwirkung: (ggf. Befund beifügen)			
Verlauf der Therapie der unerwünschten Arzneimittelwirkung:			lebensbedrohend ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Ausgang der unerwünschten Arzneimittelwirkung: wiederhergestellt <input type="checkbox"/> bleibender Schaden <input type="checkbox"/> noch nicht wiederhergestellt <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> Exitus <input type="checkbox"/> Sektion ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> (ggf. Befund beifügen) Todesursache:			
a) beh. Arzt b) Hersteller c) Arznm.-Komm.	Beurteilung des Kausalzusammenhanges: gesichert <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> möglich <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich <input type="checkbox"/> unbeurteilt <input type="checkbox"/> nicht zu beurteilen <input type="checkbox"/>		
	Weitere Bemerkungen: (ggf. Anlage verwenden)		
Wer wurde informiert: BfArM <input type="checkbox"/> Hersteller <input type="checkbox"/> Arznm.-Komm.-Ärzte <input type="checkbox"/> Sonstige:			
Name des Arztes: Fachrichtung: PLZ:		Hersteller:	Datum:
Klinik: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> (ggf. Stempel)		Unterschrift:	



SUSAR - Einzelfallbericht: Inhalt und Form

⇒ Identifizierbarer Patient

Initialen, Geschlecht, Alter

⇒ Identifizierbare Meldequelle (Berichterstatter)

EudraCT- Nummer und/oder Studiencode

⇒ Verdächtiges Arzneimittel

Beginn, Dauer, ggf. Beendigung der Behandlung, Dosierung

⇒ Beobachtete schwerwiegende Nebenwirkung

Beschreibung (Diagnose, Symptome)

Intensität (Severity) (onkologische Studien: CTC)

Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation (Relationship)

Ausgang (Outcome)

Eingeleitete Therapien, Begleitmedikation

Relevante Begleiterkrankungen, Risikofaktoren



Entblindung SAE>SUSAR

- 1) „**Unblinding** of single cases **by investigators** .. only if relevant for the **safety of the trial subject**“
- 2) „ As a general rule: **Treatment codes should be broken by the sponsor before reporting a SUSAR** to the CAs / ECs of concerned Member States.“ = „ when a SAR
„... **blind be broken only for the specific patient** by the sponsor, even if the investigator has not broken the blind“
- 3) „...**blind be maintained** for .. **persons responsible for data analysis & interpretation of results**..“

Quellen

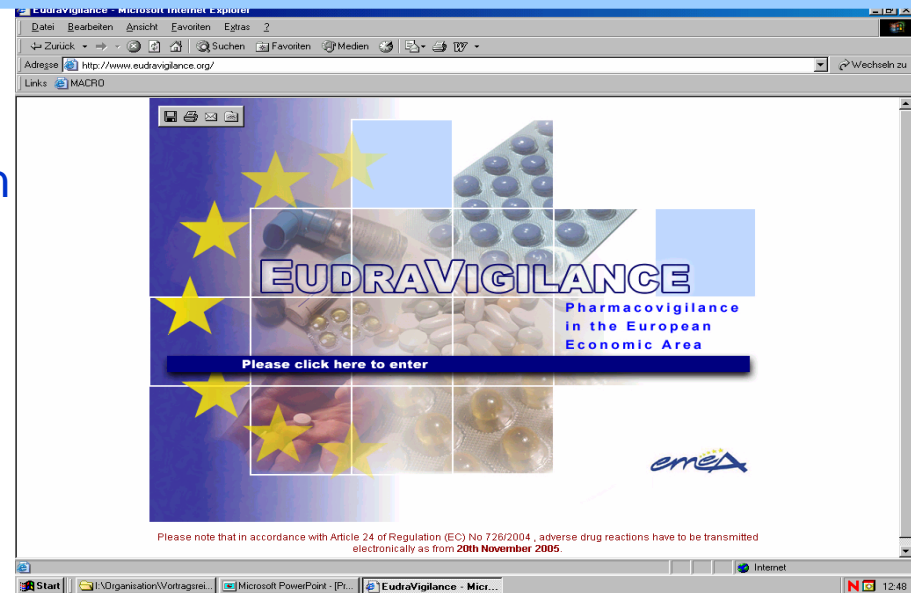
10 8

34

SUSAR-Datenbank EudraVigilance-database

Zuständige Bundesoberbehörde
(BfArM & PEI) übermittelt Berichte über
Nebenwirkungen aus klinischen Studien
an →
Eudravigilance Clinical Trial module
(EVCTM)

www.eudravigilance.org



➤ Übersicht über SUSARs in allen klinischen Prüfungen aller EU-Mitgliedsstaaten

Für klinische Prüfungen, welche nach dem 01.05.2004 begonnen haben, besteht seit 01. Mai 2004 Meldungspflicht / Pflicht elektronische Meldung ab 20. November 2005

- Detailed guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (Eudravigilance Clinical Trial Module) (Rev 01.04.2004, ENTR/CT 4) / EU-Guidance
- Regulation (EC) No 726/2004, Article 24 31.03.2004

<http://www.emea.eu.int/> > [European Medicines Agency]

über ➔ „Product Safety Alerts“ finden sich Links zu

➔ <http://www.eudravigilance.org/> > [SUSAR-Datenbank]

- community legislation and guidance documents

➔ <http://eudract.emea.eu.int/document.html>

- **guidance documents (Eudravigilance Clinical Trial Module & Adverse Reaction Reporting)**

<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/index.htm>

EudraLex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

http://www.bmgs.bund.de/deu/gra/gesetze/index_aus_gesetze.cfm?bid=9

12. AMG-Novelle: Bundesministerium für Gesundheit und Soziales (BMGS)

PEI: <http://www.pei.de/>

über ➔ „Inhaltverzeichnis“: ➔ Informationen für Ärzte und Apotheker

➔ Themenkomplex: „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“

(Informationen zu **Meldeverpflichtungen bei UAW** im Zusammenhang mit klinischen Prüfungen => wird momentan überarbeitet/ersetzt.)

Projektidee, Skizze

Studienplanung

Prüfplan:
Medizin, Methodik, Behörden



CRF, DM,
Labor,
Logistik

Medinisch
klinische
Durch-
führung
uni- oder
multi-
zentrisch

Projekt
Management,
Finanz-
Management

Leistung

Kliniker

Zentrallabor,
Referenzlabor,
Tranporte

Leistung

„Sponsor“
oder Vertreter

Monitoring

Leistung

gemischt



SAE – Center
Meldung

Auswertung
Bericht, Archivierung

Ablauf einer klinischen Prüfung nach GCP

Künftiger Ablauf einer IIT klinischen Prüfung nach GCP



CRF, DM,
Labor,
Logistik

Projekt
Management,
Finanz-
Management

Zentrallabor,
Referenzlabor,
Transporte

Monitoring

SAE – Center
Meldung

Leistung

Kliniker

Leistung

„Sponsor“ =
Kliniker

Gemäß ICH – GCP:
GCP-V

Mögliche positive Folgen

- Weniger Studien mit besserer Qualität
- Einheitliche, schnellere Ethikbegutachtung, insbesondere bei Multicenterstudien
- Beseitigung unnötiger Marketing-Studien
- Bessere Übersicht durch zentrale Erfassung von Studien und SAEs europaweit

Mögliche negative Folgen

- Höhere finanzielle Abhängigkeit der akademischen Studien(gruppen) von der Pharmaindustrie
- Durchführung kleinerer, monozentrischer, akademischer Studien „**ggf.**“ deutlich erschwert (Beispiel: Antikörper, Gentherapie)
- Be -, Verhinderung von IITs durch aufwändige Zustimmungs – bzw. Genehmigungsverfahren?

➤ Who's afraid of the European Clinical Trials Directive?

Editorial, The Lancet 2003; 361: 2167

➤ Researchers ask European Parliament to repeal clinical trials directive

Press release Breast International Group and Irish Clinical Oncology Research Group, 2004

➤ The EU Clinical Trials Directive could spell the end of UK R&D activity

The Pharmaceutical Journal 2003; 271:364

➤ "EORTC (...) concerned that this directive might not facilitate academic research"

EORTC point of view, The Lancet 2003 August 23; 362:663

➤ EU directive on clinical trials penalizes small sponsors

Nature Biotechnology 2003 August; 21 (8): 838

➤ EU legislation threatens clinical trials

BMJ 2003 June 21; 326:1348

➤ The death of academic clinical trials

The Lancet 2003 May 3; 361: 1568

Problemlösung

- Konstruktiver Dialog mit EKs und Behörden vorab
- Große Studiengruppen denken über die Einrichtung einer CRO-ähnlichen Non-Profit-Organisation nach
- Beteiligung der Kostenträger an den Mehrkosten
- Zusammenarbeit mit Kompetenzzentren essentiell

Projektidee, Skizze

Studienplanung
Prüfplan:
Medizin, Methodik, Behörden



Medinisch
klinische
Durch-
führung
uni- oder
multi-
zentrisch

CRF, DM,
Labor,
Logistik

Projekt
Management,
Studien-
assistenz

Zentrallabor,
Referenzlabor,
Tranporte

Monitoring



SAE - Center

Auswertung
Bericht, Archivierung

**Ablauf einer klinischen
Prüfung nach GCP
mit Kompetenzzentrum**

Leistung

Sponsor; Kliniker

Leistung

**ZKS als offiz.
Sponsor-Vertreter**

Leistung

gemischt

Zusammenfassung

- Für die akademisch initiierten, klinischen Studien bringt die 12. AMG-Novelle tiefgreifende Änderungen, die für die Studienqualität positiv sind aber deren Durchführbarkeit erheblich erschweren
- Es gibt Hoffnung auf Dialogmöglichkeiten mit den und vernünftige Auslegung durch die Behörden
- Große Studiengruppen ebenso wie auch Unikliniken insgesamt beschäftigen sich zunehmend mit einer veränderten, an die gesteigerten Anforderungen angepaßten Infrastruktur mit zentralen Kompetenzzentren für klinische Prüfungen