

Ringvorlesung – Institut für Klinische Chemie und Pharmakologie der Universität Bonn und Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Teil 7 von 13 – Wintersemester 2020/2021 – 2020-12-08, 17:00-18:00 Uhr

Klinische Dokumentation und Aufbau eines Prüfplans – Grundlagen der klinischen Bewertung

- **Formale und inhaltliche Prüfung aus klinischer Sicht**
- **Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit**
- **Relevante Leitlinien, häufigste Mängel**

basierend auf dem Vortrag von Dr. Kerstin v. Mallinckrodt-Pape und Heiko Preußner, 2013



Jens Bäte | Klinische Dokumentation und Aufbau eines Prüfplans | 2020-12-08 | Seite 1



Grundlagen der klinischen Bewertung: Klinische Dokumentation – Aufbau eines Prüfplans

Jens Bäte

Antragseinreichung bei der Genehmigungsbehörde – Formales

- **Antrag** auf Genehmigung einer klinischen Prüfung (*CTA, clinical trial application*) wird bei zuständiger Behörde gestellt (§ 40 Abs. 1 Satz 2 Arzneimittelgesetz [AMG])
- Zu den in § 7 der GCP-Verordnung (GCP-V, basiert auf § 42 AMG) aufgeführten notwendigen Unterlagen gehört der **Prüfplan** (*protocol*)
- In Abschnitt 3 der GCP-V „Genehmigung durch die Bundesoberbehörde und Bewertung durch die Ethik-Kommission“ steht als § 7 „Antragstellung“:

...

AMG: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln, zuletzt am 20. 11. 2019 geändert

GCP-V: Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen, zuletzt am 19. 10. 2012 geändert (*GCP ordinance*); GCP: *Good Clinical Practice*

Antragseinreichung bei der Genehmigungsbehörde – Formales

... § 7 Abs. 2 GCP-V:

„Dem Antrag ... müssen ... beigefügt werden: ...

3. vom Prüfer oder vom Leiter der klinischen Prüfung sowie vom Sponsor oder seinem Vertreter **unterzeichneter Prüfplan** unter Angabe des vollständigen Titels und des Arbeitstitels der klinischen Prüfung, der EudraCT-Nummer, des Prüfplancodes des Sponsors, der Fassung und des Datums ...“

Erläuterungen finden sich in der „3. Bekanntmachung“:

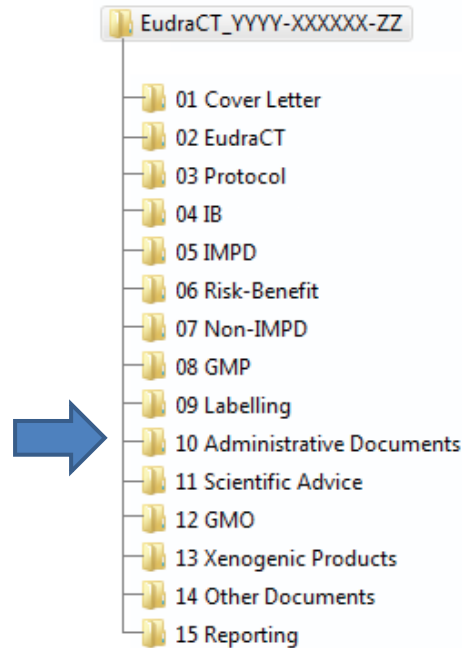
http://www.bfarm.de/SharedDocs/Bekanntmachungen/DE/Arzneimittel/klinPr/bm-KlinPr-20060810-3_Bekanntmachung-pdf.pdf?__blob=publicationFile&v=3; EudraCT: *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials*, <https://eudract.ema.europa.eu/index.html>

Antragseinreichung bei der Genehmigungsbehörde – Formales

Erwartetes **Format** der Einreichung

a) rein elektronisch-digital über CESP (*Common European Submission Platform*, <https://cesportal.hma.eu/>), „... ersetzt das Senden eines Antrags in Papierform sowie das Senden von CD oder DVD.“

b) Auf Papier und in identischer Form auf elektronischem Datenträger (CD/DVD): www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/KlinischePruefung/Genehmigungsverfahren/unterlagen.html



Klinische Prüfung – Inhaltliches

Warum Behörde und Ethikkommission? (vgl. auch Teil 4 der Vorlesung: K. Racké: Ethische Grundlagen ... von 17. 11. 2020)

=> Gesetzlicher Auftrag aus

- Arzneimittelgesetz (AMG), 6. Abschnitt, §§ 40 – 42b: „Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung“
- Verordnung (EU) Nr. 536/2014*

*Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) Ausfertigungsdatum: 24.08.1976
Vollzitat: "Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 2b des Gesetzes vom 18. November 2020 (BGBl. I S. 2397) geändert worden ist"

**Verordnung (*regulation*) (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG; verabschiedet und in Kraft gesetzt, aber noch nicht in Anwendung (elektronisches Portal muss funktionsfähig gemeldet werden); zwei Jahre Übergangsfrist

Klinische Prüfung – Inhaltliches

- WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen, 2013, Fortaleza (Brasilien) <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1760318> (27. 11. 2013)
- Allgemeine Erklärung der Menschenrechte (A/RES/217, UN-Doc. 217/A-(III) vom 10. 12. 1948) www.ohchr.org/EN/UDHR/Pages/Language.aspx?LangID=ger

Klinische Prüfung – Gute Klinische Praxis (GCP) International I

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH)

ICH HARMONISED GUIDELINE

**INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1):
GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE
E6(R2)**

Current *Step 4* version
dated 9 November 2016

International anerkannte
Regeln:

Leitlinie ICH E6

ICH: Gründer: U.S.A., Japan,
Europa; nun beisitzend:
China, Brasilien, (Süd-)
Korea, Kanada, Taiwan,
Schweiz

(www.ich.org)

Gute Klinische Praxis (GCP) – International II

EU-Richtlinie 2001/20 EG, Artikel 2

... umfasst einen Katalog international anerkannter ethischer und wissenschaftlicher Anforderungen. Diese müssen bei ...

- **Planung**,
- **Durchführung** und
- **Aufzeichnung** klinischer Prüfungen an Menschen sowie der
- **Berichterstattung** über diese Prüfungen ... eingehalten werden.

Einhaltung gewährleistet, dass Rechte, Sicherheit und Wohlergehen der Teilnehmer an klinischen Prüfungen geschützt werden => **Nutzen/Risiko** und dass Ergebnisse klinischer Prüfungen glaubwürdig sind => **Qualität**

Gute Klinische Praxis – Nationale gesetzliche Grundlage – AMG*

§ 40 Abs. 1 AMG:

- „... alle ... an der klinischen Prüfung beteiligten Personen haben bei der Durchführung ... die Anforderungen der guten klinischen Praxis ... einzuhalten“

*Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) (*Medicinal Products Act*)

Klinische Prüfung – Inhaltliches: Beurteilung der Prüferinformation* aus klinischer Sicht

Theoretische Überlegungen, Simulationen, Laborexperimente, Zell- und Tierversuche, (Erst-)Anwendung am Menschen bis hin zur Anwendung nach Zulassung

- Pharmakodynamik
- Pharmakokinetik
- Daten zur Wirksamkeit
- Daten zur Sicherheit: Nebenwirkungsprofil (Zielorgane); Wechselwirkung mit Nahrung und Pharmaka; Referenzinformationen zur Sicherheit (*reference safety information*, „RSI“; Leitlinie [*guidance*] 2011/C 172/01/EU „CT-3“; www.hma.eu/ctfg.html [*Key document list/Clinical trials Safety*])

*Prüferinformation (*investigator's brochure*, IB); jährliche Aktualisierung; Definition: Richtlinie 2005/28/EC „Good Clinical Practice“ (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32005L0028>); Anleitung 2010/C 82/01/EU „CT 1“ (vgl. Teil 2 von 13 der Ringvorlesung: E. Stahl: „Präklinische Dokumentation“)

Klinische Prüfung – Inhaltliches: Verwendung der Prüferinformation* aus klinischer Sicht

Verwendung der Prüferinformation (und von Leitlinien, weiteren wissenschaftlichen Publikationen, behördeninternem Wissen, ggf. auch Patientengruppen ...) zur Überprüfung der inhaltlichen Qualität des Prüfplans

=> das Risiko für Studienteilnehmer klein halten

=> ein geeignet gutes Verhältnis von Nutzen zu Risiko (N/R, B/R) für die Prüfungsteilnehmer/-innen anstreben/halten

Klinische Prüfung – Inhaltliches

Bewertung des Prüfplans (*protocol*)

- Risiken des Prüfpräparats (aufgrund Prüferinformation)?
 - Pharmazeutische Qualitätsdaten - „Qualität“
 - präklinische toxikologische Daten - „Prälinik“
 - klinische Daten (Mensch) - „Klinik“
- besondere Verletzlichkeit der Studienpopulation?
- Therapiealternativen/-Standards (Leitlinien)?
- optimale Hintergrund-, Reserve- und Notfalltherapie?

Prüfplan als zentrales Dokument jeder Studie

- Verordnung (EU) Nr. 536/2014: „(Der) ‚Prüfplan‘ (ist) ein Dokument, in dem Zielsetzung, Aufbau, Methodik, statistische Überlegungen und Organisation einer klinischen Prüfung beschrieben sind.“
- wissenschaftliches Dokument
- beschreibt (auch) Sicherheitsmechanismen
- Nutzen-Risiko-Verhältnis: Beschreibung und ärztliche Bewertung
- ermöglicht Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit
- erlaubt einheitliche Studiendurchführung an allen Zentren
- ermöglicht Kontrolle

⇒ **Beitrag zur Qualität**

⇒ **vermindertes Risiko**

Prüfplanerstellung konkret

Prüfplanerstellung konkret – Leitlinie ICH E6(R2) *Step 5 Version, 1 December 2016*

6. CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDMENT(S)

The contents of a trial protocol should generally include the following topics. However, site specific information may be provided on separate protocol page(s), or addressed in a separate agreement, and some of the information listed below may be contained in other protocol referenced documents, such as an Investigator's Brochure.

6.1 General Information

- 6.1.1 Protocol title, protocol identifying number, and date. Any amendment(s) should also bear the amendment number(s) and date(s).
- 6.1.2 Name and address of the sponsor and monitor (if other than the sponsor).
- 6.1.3 Name and title of the person(s) authorized to sign the protocol and the protocol amendment(s) for the sponsor.
- 6.1.4 Name, title, address, and telephone number(s) of the sponsor's medical expert (or dentist when appropriate) for the trial.
- 6.1.5 Name and title of the investigator(s) who is (are) responsible for conducting the trial, and the address and telephone number(s) of the trial site(s).
- 6.1.6 Name, title, address, and telephone number(s) of the qualified physician (or dentist, if applicable), who is responsible for all trial-site related medical (or dental) decisions (if other than investigator).

ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, www.ich.org
Trial: Studie; *Amendment* (neu auch: *modification*): Änderung; *Objectives*: Ziele; *Withdrawal*: Studienabbruch (für Einzelne/-n);
Assessment: Beurteilung; *Source*: Quelle; *Quality Assurance*: Qualitätssicherung/-system;
https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

Prüfplanerstellung konkret – Leitlinie ICH E6(R2)

Abschnitt 6: Prüfplan der klinischen Studie und dessen Änderung

6.1 Allgemeine Informationen

6.2 Hintergrundinformationen

- Beobachtungen aus nichtklinischen und klinischen Studien
- Überblick über die bekannten und möglichen Risiken und den Nutzen
- Rationale für Art, Dosis und Dauer der Anwendung

6.3 Zielsetzungen und Zweck der klinischen Prüfung

Prüfplanerstellung konkret – Leitlinie ICH E6(R2)

6.4 Studienplanung

- Primäre und sekundäre **Endpunkte** (Zielparameter)
- Studiendesign (= Studienaufbau)
- Schema des Ablaufs sämtlicher Prüfungsabschnitte
- Randomisierung – Verblindung/Maskierung – Entblindung/Demaskierung
- Festlegung der Originaldaten (Quelldaten, „source data“) und deren Erfassung

...

6.5 Auswahl und Ausschluss von Prüfungsteilnehmern

- Ein- und Ausschlusskriterien
- Abbruchkriterien und Unterbrechungsregeln

Prüfplanerstellung konkret – Leitlinie ICH E6(R2)

6.5. **Abbruchkriterien** (Beispiel):

Die Studienteilnahme wird für den Patienten/die Patientin, den Probanden/die Probandin bei folgenden Bedingungen beendet:

- Wunsch des Patienten
- Zurückziehen des Einwilligung
- Rückblickend Nichterfüllen aller Einschlusskriterien oder Erfüllen eines der Ausschlusskriterien zum Zeitpunkt des Einschließens in die klinische Prüfung
- Mangelnde Kooperation
- Kontaktverlust, Wegziehen
- Eintreten eines medizinischen Umstands, der das prüfplankonforme Weiterbehandeln nicht erlaubt
- Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zu grundlegender Verschlechterung in der Bewertung des individuelle Verhältnisses von Nutzen zu Risiko führt und einen Therapieabbruch nahelegt (z. B. allergische oder toxische Reaktion, Laborwertanomalie)
- Schwangerschaft

Prüfplanerstellung konkret – Leitlinie ICH E6(R2)

- 6.6 **Behandlung** von Prüfungsteilnehmern (z. B. Dosismodifikationen der Prüfpräparate, verbotene und erlaubte Begleitmedikation, Notfalltherapie, Hintergrundtherapie)
- 6.7 Bewertung der **Wirksamkeit** (z. B. Wirksamkeitsparameter: Festlegung, Bewertung, Aufzeichnung und Auswertung, Skalen/scores)
- 6.8 Bewertung der **Sicherheit** (z. B. Sicherheitsparameter: Festlegung, Bewertung, Aufzeichnung und Auswertung, unerwünschte Ereignisse: Erfassung, Berichterstattung, Nachbeobachtung)
- 6.9 **Statistik** (z. B. Nullhypothese, Methoden und Modelle, Fallzahlberechnung, Auswertungen)

Prüfplanerstellung konkret – zukünftig und schon jetzt: Verordnung (EU) 536/2014:

REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC ...

...

ANNEX I - APPLICATION DOSSIER FOR THE INITIAL APPLICATION

...

D. PROTOCOL

...

17. The protocol shall at least include:

...

E. INVESTIGATOR'S BROCHURE (IB) ...

„Shall“ (im Rechtstext): „muss“

Und was passiert, nachdem die Ethikkommission ihre Zustimmung und die Behörde ihre Genehmigung erteilt hat?

Nachträgliche Änderung (NÄ, *amendment*) I

... an den Antragsunterlagen zur klinischen Prüfung/klinischen Studie, nach erteilter Genehmigung

Gesetzliche Grundlagen

- AMG: u. a. §§ 42b und 67 (www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/)
- GCP-V: § 10 „Nachträgliche Änderungen“ (www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/)
- bald: Verordnung (EU) Nr. 536/2014, Kapitel III, Artikel 18 bis 24 (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>)

Hilfreich auch:

- Richtlinie 2001/20/EC, u. a. Artikel 10 i. V. m. ... <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:02001L0020-20090807>
- Leitlinie ICH E6(R2), u. a. Abschnitt 6 (www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf)
- Anleitung 2010/C 82/01/EC „CT-1“

Nachträgliche Änderung (NÄ, *amendment*) II

Genehmigung erforderlich?

- Genehmigungspflichtige Änderung (*substantial amendment*: zukünftig [Verordnung (EU) 536/2014]: *substantial modification*)
- Nicht genehmigungspflichtige Änderung (*non-substantial amendment/modification*)
- **Einschätzung** zur Genehmigungspflicht: Antragsteller/**Sponsor**
- **Entscheidung** zur Genehmigungspflicht: **Behörde**; zur Zustimmungspflicht: **Ethikkommission**

Änderung kann alle Unterlagen eines Antrags betreffen: Prüfplan, Produktdossier (IMPD), Prüferinformation (IB), Fachinformation (SmPC), Patientenaufklärung (ICF) ...

Nachträgliche Änderung (NÄ, *amendment*) III

Grundsätzlich gilt: NÄ sind nur nach Genehmigung einer klinischen Prüfung möglich

Die Änderungen während des laufenden Genehmigungsverfahrens auf Anforderung der Behörde fallen nicht unter diese Bezeichnung, z. B. diejenigen

- zur Behebung formaler Mängel („... fehlen noch ... Bitte reichen Sie nach.“)
- auf Einwände der Bundesoberbehörde oder der Ethikkommission („Die Dosisbegründung fehlt ... Die Dokumentation entspricht nicht dem gegenwärtigen wissenschaftlichen Stand ...“) und auf Hinweise („Wir empfehlen Ihnen, ...“)

Nachträgliche Änderungen (NÄ) – internationales Regelwerk I (08/2019)

Aus Richtlinie **2001/20/EC** ...

- Article 9, 8.: „... shall draw up and publish detailed guidance on ... the investigator's brochure“
- Article 10 (a) : “... those amendments are substantial and are likely to have an impact on the safety of the trial subjects or to change the interpretation of the scientific documents in support of the conduct of the trial, or if they are otherwise significant, the sponsor shall notify ...“

... folgt ...

Nachträgliche Änderungen (NÄ) – internationales Regelwerk II (08/2019)

... folgt ...

Anleitung 2010/C 82/01/EC “CT-1”, zum Beispiel 122.:

„In der folgenden nicht erschöpfenden Liste sind die Änderungen der Prüferinformation aufgeführt, die in der Regel signifikant sind:

- a) neue toxikologische oder pharmakologische Daten oder eine neue Interpretation von toxikologischen oder pharmakologischen Daten von Bedeutung für den Prüfer und
- b) Änderungen der Referenzinformationen zur Sicherheit für den jährlichen Sicherheitsbericht“

Nachträgliche Änderungen – nationales Gesetz – § 10 Abs. 1 GCP-V (08/2019)

Genehmigungspflichtig, wenn geeignet ...

- sich auf die **Sicherheit** der betroffenen Personen auszuwirken (positiv oder negativ)
- die Auslegung der wissenschaftlichen Dokumente, auf die die Prüfung gestützt wird, oder die **wissenschaftliche Aussagekraft** der Studienergebnisse zu beeinflussen
- die Art der Leitung oder **Durchführung** der Studie wesentlich zu verändern
- die **Qualität** oder Unbedenklichkeit der **Prüfpräparate** zu beeinträchtigen
- bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die aus **gentechnisch veränderten Organismen** bestehen oder diese enthalten, die **Risikobewertung** für die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt zu verändern => Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Nachträgliche Änderungen – Gründe für Genehmigungspflicht

Zum Beispiel bei Änderung ...

- Bewertung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses* (*benefit/risk assessment*) **S**
- der Ein-, Ausschluss- oder Abbruchkriterien (*inclusion, exclusion, stopping/withdrawal/discontinuation criteria*) **S**
- Hinzunahme/Wegfall von Visiten oder Untersuchungen **S, D**
- bei der Erfassung unerwünschter Ereignisse (*adverse events, AE*) **S**
- des Studienaufbaus (*trial design*) **D, WA**
- des primären Endpunktes oder seiner Erfassung **D, WA**
- grundlegender Hypothesen oder Fallzahlschätzung **WA**

S: Sicherheit; **D:** Durchführung, **WA:** wissenschaftliche Aussage

*z. B. bei neuen Daten aus klinischen oder präklinischen Studien, aus einzelnen Sicherheitssignalen oder aus breiter Anwendung am Markt

Nachträgliche Änderungen – „Gutes Gelingen“ 1

Sponsor möchte **Mängel** bei NÄ (=> Verzögerung, Kosten)
vermeiden:

- Änderungen markieren oder gesondertes Dokument mit Änderungen beilegen: detaillierte **Nachvollziehbarkeit** aller Änderungen (*amendment history*)
- **Gründe** für Änderungen und erwartete Folgen im Begleitschreiben und im Formular CTA (= *clinical trial application*) „Annex 2“ SANF (*substantial amendment notification form*; ENTR/CT1) angeben
- Versionsnummern und Datierungen berücksichtigen

...

Nachträgliche Änderungen – „Gutes Gelingen“ 2

Sponsor möchte **Mängel** bei NÄ (=> Verzögerung, Kosten)
vermeiden:

...

- Aussage zu einer möglichen Änderung der **Nutzen-Risiko-Bewertung** ist erforderlich („... gering besser ...“; „... bleibt unverändert positiv ...“, „... verschlechtert aber akzeptabel ...“)
- Jede nachträgliche Änderung des Prüfplanes muss vom Leiter der klinischen Prüfung (LKP) in multizentrischen Prüfungen oder vom Prüfer in monozentrischen Prüfungen **unterschieden** (und eingereicht) werden – sowie vom Sponsor bzw. dessen gesetzlichem Vertreter
- sollte Unklarheiten kommunizieren

... und wenn Eile geboten ist?

§ 11 GCP-V – Maßnahmen zum Schutz vor unmittelbarer Gefahr

Absatz 1:

„Unbeschadet des § 10 treffen der Sponsor und der Prüfer **unverzüglich** alle gebotenen Maßnahmen zum **Schutz** der betroffenen Personen **vor unmittelbarer Gefahr**, wenn neue Umstände die Sicherheit der betroffenen Personen beeinträchtigen können.“

§ 13 GCP-V – Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Sponsors

Absatz 4:

„Der Sponsor unterrichtet **unverzüglich**, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, die zuständige Bundesoberbehörde, die zuständige Ethik-Kommission und die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der EU/des EWR, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, über jeden Sachverhalt, der eine **erneute Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung** des Prüfpräparates erfordert.“

Wie macht man es richtig?

Klinische/-r Bewerter/-in,
Assessor/-in

Antragsteller/-in



Prüfplan – Typische Mängel 1

- Prüfplan bildet nicht alle Unterpunkte der Richtlinie ICH E6 ab:
 - unerwünschte Ereignisse (Definition, Erfassung) => nicht oder falsch erfasst
 - Berichterstattung => versäumt
 - Nachbeobachtung => nicht vorgesehen
 - Meldepflichten des Prüfers (§ 12 GCP-V) und des Sponsors (§ 13 GCP-V) => nicht eingehalten
 - Qualitätssicherung (z. B. Qualitätsmanagement QM, Standardarbeitsanweisungen SAA, Monitoring/Audit/Inspektion usw.) => Qualität unsicher oder beeinträchtigt
 - ...



Prüfplan – Typische Mängel 2

- Umfang, Art und Träger von Verantwortlichkeiten => nicht/unzureichend beschrieben
- Einschlusskriterien: „Gesunde“ => nicht ausreichend definiert
- Ausschlusskriterien => unzureichend berücksichtigt , z. B. Gegenanzeigen und Warnhinweise aus Fachinformation oder Prüferinformation
- Studienablaufdiagramm => fehlt
- ...

Prüfplan – Typische Mängel 3

- Begründung für Art (z. B. Galenik), Dosierung (Abweichung von Empfehlung oder Zulassung?) und Dauer der Anwendung (*dose rationale/dose justification*) => fehlt/unvollständig
 - Grenzwerte für Dosismodifikationen => zu weitreichend:
 - z. B. Diabetesstudien: Entgleisungen des Blutzuckerwertes werden unbehandelt toleriert
 - z. B. Chemotherapie: ausgeprägte Knochenmarksschädigung wird unbehandelt toleriert
- => Differenzen in der Risikoeinschätzung zwischen Antragsteller und Behörde. Diese fordert dann andere Grenzen oder/und geänderte Planung der Erhebung von Sicherheitsparametern ...

Prüfplan – Typische Mängel 4

- Arten der Verhütungsvorschrift für gebärfähige Frauen => nicht/nicht ausreichend dargestellt oder unzureichend* (hocheffektive Verhütung: Pearl-Index** < 1 %)
- Schwangerschaftstests im Screening/Studienverlauf* => fehlen
- ...

*A) „Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials“, 2014-09-15, Clinical Trials Facilitation and Coordination Group (CTFG), Heads of Medicines Agency (HMA); <https://www.hma.eu/ctfg.html>

*B) „Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials ...“, CPMP/ICH/286/95 mod., Juli 2008; www.ema.europa.eu

**Pearl-Index: die Versagerrate einer Verhütungsmethode pro 100 Frauenjahre mit angenommenen 1200 fruchtbaren Zyklen/Leben; www.tk.de/rochelexikon

Prüfplan – Typische Mängel 5

- Abbruchkriterien => zu allgemein genannt, Abbruchkriterien für das Individuum nicht vollständig, Fachinformation nicht berücksichtigt
- Organtoxizitäten => definierte Grenzwerte oder Grade an Toxizitäten nicht genannt, z. B. ...
 - Nierenfunktionseinschränkung => Formelanwendung erforderlich: eGFR*, CKD-EPI+, MDRD#, Mayo, Schwartz
 - Verlangsamung des Herzschlags (Bradykardie) => minimale Herzfrequenz größer als 40/min
 - Verlangsamung der Erregungsausbreitung im Herzen => z. B. QT-Intervall-Verlängerung im EKG größer als 50 ms gegenüber Anfangswert nicht erlaubt

*estimated Glomerular Filtration Rate; +Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; #Modification of Diet in Renal Disease



Fallbeispiele

Inhaltliche Prüfung – Beispiel 1

Zugelassenes Arzneimittel in zugelassener Indikation

Untersuchung der klinischen Effektivität von Antibiotika bei ambulant erworbenen Infekten des tiefen Respirationstraktes

- Studiendesign: randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelt verblindet
- Behandlung: Aminopenicillin in Standarddosierung für 7 Tage oder Placebo
- Ziele:
 - Verbesserung des Krankheitsverlaufs
 - Reduktion von Schwere und Dauer der Krankheitssymptome

Inhaltliche Prüfung – Beispiel 1

Zugelassenes Arzneimittel in zugelassener Indikation

Ausschlusskriterien sind

- antibiotische Vorbehandlung in vorausgehenden vier Wochen
- Unfähigkeit, Einverständniserklärung zu unterschreiben oder das Patiententagebuch auszufüllen (z. B. bei Demenz, Psychose, schwerer Depression)
- Schwangerschaft
- Penicillin-Allergie
- anamnestischer Hinweis oder klinischer Verdacht auf ambulant erworbene Pneumonie

Inhaltliche Prüfung – Beispiel 1

Zugelassenes Arzneimittel in zugelassener Indikation (*licensed use*)

Fachinformation (SmPC) des Aminopenicillins zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:

„Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion: ... ist eine Reduzierung der Folgedosen ..., da mit ... Kumulation gerechnet werden muss. Bei ... Kreatininclearance von 20 bis 30 ml/min sollte ... Normdosis auf 2/3, bei einer Kreatininclearance unter 20 ml/min auf 1/3 reduziert werden.“

- ! Hier ist Anpassung der Dosis nicht möglich, da die Studie doppelt verblindet* durchgeführt wird

=> **Ausschlusskriterien unzureichend => Einwand der Behörde:** „Patienten mit eGFR** unter 30 ml/min müssen von Studienteilnahme ausgeschlossen werden.“

* „doppelblind“: weder Patient/-in noch Behandler/-in wissen, wer Wirkstoff und wer Placebo bekommt

**GFR: Glomeruläre Filtrationsrate zur Abschätzung der Kreatininclearance als Maß für die Nierenfunktion

Inhaltliche Prüfung – Beispiel 2

Zugelassenes Medikament in nicht zugelassener Indikation (*off-label use*)

Wird der Verlauf eines neu diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 1 durch einen immunologisch wirksamen Rezeptorantagonisten günstig beeinflusst?

- Studiendesign: *randomized, placebo-controlled, double-masked, parallel group, multicentre trial*
- Studienmedikation:
 - immunologisch wirksamer Rezeptorantagonist in zugelassener Standarddosierung
 - bisher in der Indikation rheumatoide Arthritis zugelassen
- Ziele:
 - Verhinderung bzw. Verlangsamung der Zerstörung von Inselzellen durch Autoimmunprozesse
 - Erhalt der körpereigenen Insulinproduktion

Inhaltliche Prüfung – Beispiel 2

Zugelassenes Medikament in nicht zugelassener Indikation

	Limits, value or pos/neg	Screening visit	Baseline visit = 1. dose visit	1. mo. follow-up	Follow-up visit 3-6-9 and 12-15-18-21-24 mo.	Doctor or lab.
Med history		X				Trial doctor
Physical exam		X				Trial doctor
Clinical exams						
BP syst/dia	mmHg	X	X	X	X	
ECG	+/-	X	X	X	X	
Funduscopy/photo	+/-	X				
Mouffluant	+/-	X				
Compliance:						
Se-IL-1Ra	ng/ml			X	X	Zürich
Endpoints:						
MMT C-peptide*7	pmol/l	X	X	X	X	Steno
MMT glucose*7	mmol/l	X	X	X	X	Steno
HbA1c	%	X	X	X	X	Steno
Other blood samples:						
GAD65	<10 U/ml	X				Steno
ALAT, ASAT	<2 U/LN (00,70 U/l)	X	X	X	X	Local lab
Alk-phosphatase	<2 U/LN (210 U/l)	X	X	X	X	
Creatinine	<100 µmol/l	X	X	X	X	
Na/K	mmol/l	X	X	X	X	
Se-lipids:						
Total chol	mmol/l	X	X	X	X	
VLDL	mmol/l	X	X	X	X	
LDL	mmol/l	X	X	X	X	
HDL	mmol/l	X	X	X	X	
Triglyceride	mmol/l	X	X	X	X	
CRP	<10 mg/l	X	X	X	X	Zürich
IL-6	ng/ml	X	X	X	X	Zürich
Hb	g/dl	X	X	X	X	Local lab
Diff count	ANC > 1.5 * 10 ⁹ /l	X	X	X	X	Local lab
Urine samples:						
u-ketones	+/-	X	X	X	X	
dU-albumine	mg/24hours	X	X	X	X	
U-culture	+/-	X	X	X	X	
U-HCG	+/-	X	X	X	X	

Prüfplan: Tabellarischer Überblick zu in der Studie geplanten Untersuchungen

Grüne Spalte (4. Spalte): „Baseline Visit = 1st Dose Visit“: Bei Beginn der Therapie keine Untersuchung zum Differentialblutbild vorgesehen. Aber bei Screening, 1, 3, und 6 Monate ... nach Therapiebeginn.

Inhaltliche Prüfung – Beispiel 2

Zugelassenes Medikament in nicht zugelassener Indikation

- Fachinformation: „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung ... Neutropenie – Bei Patienten mit **Neutropenie** (Zahl der neutrophilen Granulozyten im Differentialblutbild $< 1,5 \times 10^9/l$) sollte eine Behandlung mit XY nicht eingeleitet werden. ... Anzahl der Neutrophilen (sind) vor Einleitung der Behandlung ... sowie während der Behandlung **monatlich in den ersten 6 Behandlungsmonaten** und danach vierteljährlich zu bestimmen.“
 - Im Prüfplan finden sich Blutbildkontrollen für die ersten Monate nur bei Screening, nach einem, drei und nach sechs Monaten.
- => **Sicherheitsuntersuchungen nicht adäquat => Einwand**, da mögliche Neutropenie bei Therapiebeginn und nach zwei, vier und fünf Monaten der Therapie nicht entdeckt würde

Inhaltliche Prüfung – Beispiel 3

Nicht zugelassenes Medikament

Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

- Studiendesign: *non-randomized, open-label multicentre study*
- Studienmedikation:
 - Lapatinib (Tyverb[®]), Trastuzumab (Herceptin[®])
 - Entwicklungskandidat: *multitargeted tyrosine kinase inhibitor*
- Ziele:
 - Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit der Kombination
 - Messen von Gesamtansprechen (*overall response rate, ORR*)

Inhaltliche Prüfung – Beispiel 3

Nicht zugelassenes Medikament

Einschlusskriterien:

- „Diagnosed with Stage IV or Stage IIIb/c non-resectable breast cancer with ERBB2 overexpression/amplification confirmed by fluorescence in situ hybridization (FISH)/chromogenic in situ hybridization (CISH)+ or immunohistochemistry (IHC) 3+.
- Prior and concomitant therapies:
 - Subjects who received neo-adjuvant/adjuvant therapy and now present with newly relapsed advanced or metastatic disease are eligible; however, prior neo-adjuvant/adjuvant therapy is not required for study entry.
 - Prior hormonal therapy is allowed. Subjects must have completed hormonal therapy at least 2 weeks prior to starting study treatment; fulvestrant therapy must have been completed 6 weeks prior to initiating study dosing.
 - Prior trastuzumab therapy is allowed in all treatment arms as follows ...“

Inhaltliche Prüfung – Beispiel 3

Nicht zugelassenes Medikament

Gemäß **Leitlinie*** werden bisher unbehandelte Patientinnen mit Stadium IV und solche mit Stadium IIIb/c unterschiedlich behandelt:

„Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird heute als Standardbehandlung bei Pat. mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen ... Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen.

Die ... (Therapie) ... sollte ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten und über mindestens 6 Zyklen, sämtlich vor der Operation, durchgeführt werden.“

* Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Kapitel B 7.4 Neoadjuvante (primär systemische) Therapie (NACT oder PST)

Inhaltliche Prüfung – Beispiel 3

Nicht zugelassenes Medikament

Laut Prüfplan der beantragten Prüfung sollen Patientinnen ohne eine vorausgegangene Behandlung mit einem Anthrazyklin und/oder Taxan in die Studie eingeschlossen werden können

=> (Vor-) Therapie in der Studie entspricht also nicht der geltenden, leitliniengerechten Standardtherapie

=> **Einwand der Behörde:** Ein-/Ausschlussbedingungen nicht akzeptabel

Inhaltliche Prüfung – Beispiel 4

Nicht zugelassenes Medikament - Sponsor ≠ PU

Sonderfall: Sponsor ≠ Pharmazeutischer Unternehmer (PU)

Investigator-initiated trial (IIT)

- Sponsor der klinischen Prüfung (z. B. Universitätskrankenhaus) erhält das nicht-zugelassene Arzneimittel von dem pharmazeutischen Unternehmer (PU)
- Der PU führt zeitlich parallel mit derselben Prüfmedikation (IMP) weitere, eigene klinische Prüfungen durch (in gleicher oder anderer Indikation, Dosierung, Applikationsart)

Inhaltliche Prüfung – Beispiel 4

Nicht zugelassenes Medikament - Sponsor ≠ PU

- § 12 GCP-V Anzeige-, Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Prüfers
- § 13 GCP-V Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Sponsors
„... (4) Der Sponsor unterrichtet unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, die zuständige Bundesoberbehörde, die zuständige Ethik-Kommission und die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum, 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 ...“

Inhaltliche Prüfung – Beispiel 4

Nicht zugelassenes Medikament - Sponsor ≠ PU

- § 13 GCP-V Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Sponsors
„... Hierzu gehören insbesondere
- 1. Einzelfallberichte von erwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen mit einem unerwarteten Ausgang,
- 2. eine Erhöhung der Häufigkeit erwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen, die als klinisch relevant bewertet wird ...“

Inhaltliche Prüfung – Beispiel 4

Nicht zugelassenes Medikament - Sponsor ≠ PU

- Die GCP-V regelt die Meldekette Prüfer -> Sponsor -> Behörde
- Informationsfluss zwischen Sponsor (z. B. Universitätsklinik) und PU (pharmaz. Unternehmer = Patentinhaber) wird zwischen diesen vertraglich geregelt
- Kann das Uni-Krankenhaus als Sponsor ohne Kenntnis der Daten aus den anderen klinischen Prüfungen des PU rechtzeitig Gefahren für die Teilnehmer seiner eigenen klinischen Prüfung identifizieren?

!

Die Nutzen-Risiko-Bewertung der klinischen Prüfung kann sich durch sicherheitsrelevante Ereignisse in einer anderen klinischen Prüfung mit gleichem Prüfpräparat verändern.

=> Der Informationsfluss zwischen Sponsor und PU bezüglich der Pharmakovigilanz muss geregelt (sichergestellt!) sein.

Inhaltliche Prüfung – Beispiel 5

Nicht zugelassenes Medikament – Aktueller Standard berücksichtigt?

- Antragsstellung beim BfArM: 28. Januar 2008
- Datum des Prüfplans: 31. August 2007
- Indikation: „unresectable hepatocellular carcinoma (HCC)“ = Leberkrebs
- Studiendesign: offen, randomisiert
- Studienmedikation: „neues Verfahren/Medikament“ verglichen mit „standard of care“
- Ziele:
 - Gesamtüberleben (*overall survival*)
 - Sicherheit und Verträglichkeit (*safety and tolerability*)

Inhaltliche Prüfung – Beispiel 5

Nicht zugelassenes Medikament – Aktueller Standard berücksichtigt?

Standardtherapien (laut eingereichtem Prüfplan vom 31. August 2007):

„The standard of care (SOC) could include any one of the following treatment options: Percutaneous Ethanol Injection (PEI), Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE), Radio Frequency Ablation (RFA), Cryotherapy, Systemic Chemotherapy, or other modalities that may be used at a particular institution.“

Inhaltliche Prüfung – Beispiel 5

Nicht zugelassenes Medikament – Aktueller Standard berücksichtigt?

SHARP-Trial: internationale, multizentrische, randomisierte, doppelt verblindete, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit Nexavar® (Sorafenib) bei 602 Pat. mit fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC)

- Vorzeitige Beendigung nach geplanter Interimsanalyse zum Gesamtüberleben:
 - Medianes Gesamtüberleben (*overall survival, OS*) 10,7 Mon. im Vergleich zu 7,9 Mon. (Sorafenib im Vergleich zu Placebo)
 - Mediane Zeit bis zum dokumentierten Voranschreiten der Erkrankung (= Verschlechterung, *time to progression, TTP*) war länger für Sorafenib als für Placebo: 5,5 Mon. gegenüber 2,8 Mon.
 - Häufigkeit des Auftretens ernster unerwünschter Wirkungen (SAE) für Sorafenib und Placebo ähnlich: 52 % gegenüber 54 %

Inhaltliche Prüfung – Beispiel 5

Nicht zugelassenes Medikament – Aktueller Standard berücksichtigt?

=> Nexavar® (Sorafenib) wurde zu Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms* (HCC) am 30. Oktober 2007 zugelassen. Aus der Zulassungsentscheidung:

„... Conclusions: Sorafenib was well tolerated and is the first agent to demonstrate a statistically significant improvement in OS for patients with advanced HCC. This effect is clinically meaningful and establishes sorafenib as first-line treatment for these patients.“

=> Auswirkung: Bei neuen Anträgen in dieser Indikation (fortgeschr. HCC):

Sind die gewählten „Standardtherapien“ oder Vergleichstherapien noch angemessen?

*Leberzellkrebs

Inhaltliche Prüfung – Beispiel 5

Nicht zugelassenes Medikament – Aktueller Standard berücksichtigt?

- Datum des Prüfplans zur Studie mit der neuen, nicht zugelassenen Substanz war 31. August 2007 = vor der Zulassung von Nexavar®
- Antragsstellung beim BfArM: 28. Januar 2008 = nach der Zulassung von Nexavar® am 30. Oktober 2007

=> Nach Stellen der Frage: „Sind die gewählten Standardtherapien oder Vergleichstherapien noch angemessen?“

... muss der Prüfplan („The standard of care (SOC) could include any one of the following ...“) um die Nennung von Sorafenib ergänzt werden

... müssen Antragsteller (Sponsor), Ethikkommission und Genehmigungsbehörde prüfen, ob das Vorgehen in der Studie gemäß bisherigen Antrags noch angemessen ist

Inhaltliche Prüfung – Beispiel 6

Erstanwendung am Menschen

Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-In-Human Clinical Trials with Investigational Medicinal Products EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev.

1* („FIH Guideline“)

- „The safety and well-being of trial subjects (be they patients or healthy volunteers) should always be the priority and special consideration should be given to characterising risk and putting in place appropriate strategies to minimise risk. “

mitigate: abschwächen; EMEA: *European Medicines Agency*; CHMP: *Committee for Medicinal Products for Human Use*; SWP: *Safety Working Party*

*vom 20. Juli 2017, Geltungsbeginn 1. Februar 2018;

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/07/WC500232186.pdf

Inhaltliche Prüfung – Beispiel 7

Nicht zugelassenes Medikament – angemessen gewähltes Kollektiv?

Patienten oder Probanden?

Patient (eher ...)

- älteres, inhomogenes Kollektiv
- Komorbiditäten (Begleiterkrankungen)
- stark vorbehandelt („austherapiert“; „letzte Chance“)

Proband (eher ...)

- homogenes Kollektiv
- uniforme Reaktionen auf Prüfsubstanz
- keine Überlagerung durch krankheitsbedingte Begleiterscheinungen
- Nebenwirkungen besser tolerierend

Fragen?



Meine Fragen/Quiz



Meine Fragen/Quiz

1. Was ist hier falsch?

3.3 Ethical Conduct of the Study

This protocol complies with the principles laid down by the 59th World Medical Assembly (Seoul 2008, ~~Erreur ! Source du renvoi introuvable.~~ Appendix A: World medical association declaration of Helsinki) and all applicable amendments laid down by the World Medical Assemblies, the guidelines of Good Clinical Practice CPMP/ICH/135/95, the European and applicable regulations per country, and any other relevant local requirement and laws.





Meine Fragen/Quiz

1. Was ist hier falsch?

- ⇒ Version 2008 (Seoul) ist veraltet; es gilt aktuell die Version von 2013 (64. WMA-Generalversammlung, Fortaleza, Brasilien) i. V. m. WMA Declaration of Taipei on Ethical Considerations regarding Health Databases and Biobanks, revised by the 67th WMA General Assembly, Taipei, Taiwan, October 2016
- ⇒ Wenn es **aktuellere** ethische und Rechts**normen** gibt, **sind** diese **anzuwenden**



Meine Fragen/Quiz

2. Was ist eine/sind die RSI?





Meine Fragen/Quiz

2. Was ist eine/sind die RSI?

- ⇒ *Reference Safety Information* = Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit/Sicherheit
- ⇒ Der Abschnitt einer Prüferinformation (IB; manchmal auch in der Fachinformation eines zugelassenen Arzneimittels), der zur Festlegung der gesetzlichen Meldeverpflichtung des Sponsors hinsichtlich vermuteter, unerwarteter, schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen (SUSAR) herangezogen wird (SAR erwartet: ja/nein?)
- ⇒ Format: www.hma.eu/ctfg.html (Key document list/Clinical trials Safety*); ICH E6 7.3.6 b; 2010/C 82/01 2.3., 32.; 2011/C 172/01 7.2.3.2., 51 to 53; Regulation (EU) 536/2014 Art. 55 2., Annex I, E. 30.

*http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2017_11_CTFG_Question_and_Answer_on_Reference_Safety_Information_2017.pdf und http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2018_03_CTFG_RSI_Q_A_Covernote.pdf



Meine Fragen/Quiz

3. Wie schreibt (baut) man eine Prüferinformation oder einen Prüfplan (auf)?





Meine Fragen/Quiz

3. Wie schreibt (baut) man eine Prüferinformation oder einen Prüfplan (auf)?

Man nehme z. B. den Text (z. B. in Deutsch oder in Englisch) der einschlägigen Gesetze (AMG, GCP-V, bald auch Verordnung [EU] 536/2014 ...) und Richtlinien (2001/20/EC, 2011/C 172/01, 2010/C 82/01/EC ...) und Leitlinien (z. B. der EMA ...) und gehe alle dort geforderten Abschnitte mit Unterpunkten und Aspekte einzeln durch und schreibe dazu jeweils etwas ... (auch: „... hier nicht zutreffend ...“, sofern zutreffend ...)



Klinische Prüfung (clinical trial) – Rechtsnormen (international) - Auswahl

- RICHTLINIE 2001/20/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln
- RICHTLINIE 2001/83/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel
- NOTE FOR GUIDANCE ON GOOD CLINICAL PRACTICE (CPMP/ICH/135/95)
- REGULATION (EC) No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004
- REGULATION (EC) No 1902/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 20 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use
- ETHICAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL PRODUCTS CONDUCTED WITH THE PAEDIATRIC POPULATION, Final 2008
- WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen, 2013, Fortaleza (Brasilien) <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1760318> (27. 11. 2013)
- Allgemeine Erklärung der Menschenrechte (A/RES/217, UN-Doc. 217/A-(III) vom 10. 12. 1948) www.ohchr.org/EN/UDHR/Pages/Language.aspx?LangID=ger
- Bald: Verordnung (EU) 536/2014 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG
- ... und natürlich national: AMG, GCP-V, BGB, StGB, (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte – MBO-Ä 1997 – in der Fassung der Beschlüsse des 121. Deutschen Ärztetages 2018 in Erfurt ...

Rechtsnormen – Erläuterung

Quelle: u. a. www.bundesaerztekammer.de (gekürzt)

- **Verordnung (EU) regulation (EU):** Recht der Europäischen Union, das mit der zentralen Verkündung in jedem Mitgliedstaat gültig ist
- **Verordnung (D):** verbindlicher Gesetzestext, der aufgrund Gesetzes (Bundestag, Bundesrat, Bundespräsident) durch Regierung/Behörde in Kraft gesetzt wurde
- **Richtlinien:** Basiert jeweils auf gesetzlicher Grundlage, die insbesondere Inhalt, Umfang und Verfahren einschließlich der Beteiligung von Institutionen oder Personen vorschreibt; stellen generell abstrakte Handlungsanweisungen dar; spiegeln Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft zu bestimmtem Zeitpunkt wider. Einhaltung des Standes der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft wird (widerlegbar) vermutet, wenn jeweilige Richtlinie beachtet worden ist
- **Leitlinien:** Handlungsempfehlungen nach einer bestimmten Methodik, geben Erkenntnisstand zu einem bestimmten Zeitpunkt wieder. Sollen Entscheidungsfindung von Ärzten und Patienten für angemessene Versorgung bei spezifischen Gesundheitsproblemen unterstützen. Sind als Handlungs- und Entscheidungskorridore zu verstehen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Anwendbarkeit muss in individueller Situation nach Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und partizipativen Entscheidungsfindung geprüft werden

Klinische Prüfung – Prüfplanvarianten („Bonus“)

Adaptive Design

„modifying parameters of the trial protocol in accord with ... observations. ... adaptation process ... continues throughout the trial, as prescribed in the trial protocol. Modifications may include dosage, sample size, drug undergoing trial, patient selection criteria and ‘cocktail’ mix“

„allows adaptations to trial and/or statistical procedures of the trial after its initiation without undermining the validity and integrity of the trial“

Basket Design

„single drug on a single mutation in a variety of cancer/disease types“

„Targeting rare diseases“

„Not a statistical design“

Umbrella Design

„different drugs on different mutations in single cancer/disease type, often biomarker-driven examining low-prevalence diseases“

„multiple treatments and multiple biomarkers“

„allows for randomized comparisons“

Quellen: <https://www.seattleu.edu/irb/definitions/>; <http://www.oncotherapynetwork.com/cancer-and-genetics/understanding-umbrella-basket-trial-design-lung-cancer>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4096541/>; <http://healthcare-economist.com/2015/07/22/basket-vs-umbrella-clinical-trials/>; <https://oird.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-016-0494-z>; https://en.wikipedia.org/wiki/Adaptive_clinical_trial; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2422839/>

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Kontakt

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abteilung 10 „Informationstechnik, Klinische Prüfung“
Dr. Jens Bäte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Deutschland

ct@bfarm.de
www.bfarm.de
Tel. +49 (0)228 99 307-43 18
Fax +49 (0)228 99 307-43 55



Jens Bäte | Klinische Dokumentation und Aufbau eines Prüfplans | 2020-12-08 | Seite 77

Nächste Vorlesung

Teil 8 der 13-teiligen Vorlesungsreihe

Online/digital/virtuell

2020-12-15, 17:00 – 18:00 Uhr

Ballering-Brühl*: „Arzneimittelsicherheit im Rahmen
klinischer Arzneimittelprüfungen“

* Dr. med. vet. Brigitta Ballering-Brühl, Abteilung „Informationstechnik, Klinische Prüfung“, BfArM, Bonn



Jens Bäte | Klinische Dokumentation und Aufbau eines Prüfplans | 2020-12-08 | Seite 78