



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

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





Teil 4 von 12 – Wintersemester 2021/2022 – 2021-11-09, 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





Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Grundlagen der klinischen Bewertung: Klinische Dokumentation – Aufbau eines Prüfplans

Jens Bäte



Inhaltsübersicht

1. Einleitung
2. Formales – Antragseinreichung bei der Genehmigungsbehörde
3. Klinische Prüfung – Inhaltliches
4. Ethisch-gesetzlicher Hintergrund
5. Prüferinformation
6. Prüfplan
7. Nachträgliche Änderung

Klinische Prüfung (Arzneimittel)

- Antragseinreichung bei der Genehmigungsbehörde –
Formales



Antragseinreichung bei der Genehmigungsbehörde – Formales

- **Antrag** auf Genehmigung (*approval*) 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, bis und mit Januar 2023 anwendbar, basiert auf § 42 AMG) aufgeführten notwendigen Unterlagen (*submission*) 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 (*German Medicinal Products Act*)

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 (*German GCP Ordinance*), www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/; GCP: *Good Clinical Practice*

Formale (Vor-)Prüfung durch Behörde: *Validation*

Antragseinreichung bei der Genehmigungsbehörde – Formales

... § 7 Abs. 2 GCP-V:

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

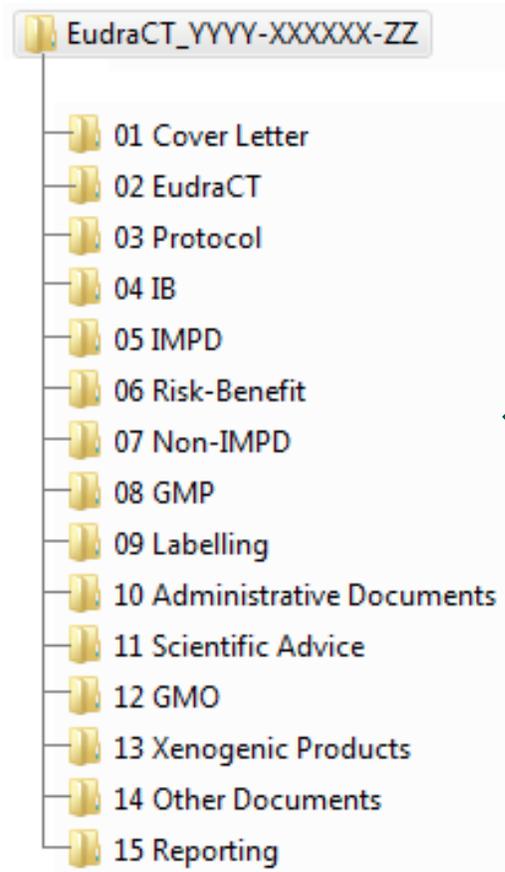
3. vom Prüfer oder vom Leiter der klinischen Prüfung sowie vom Sponsor oder seinem Vertreter **unterzeichneter Prüfplan** unter Angabe des vollständigen Titels und des Arbeitstitels der klinischen Prüfung, der EudraCT-Nummer, des Prüfplancodes des Sponsors*, der Fassung und des Datums ...“

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>

*Sponsor oder Vertreter müssen aus EU oder EWR (EEA) sein; Großbritannien (*United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, UK*) gehört nicht mehr dazu

Antragseinreichung bei der Genehmigungsbehörde – Formales



Erwartetes **Format** der Einreichung

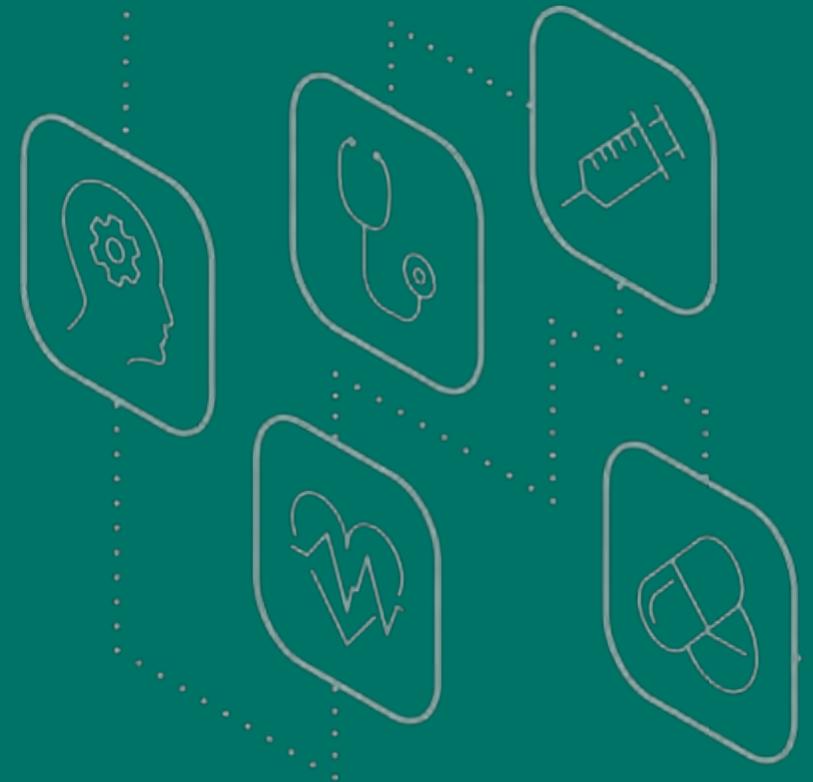
a) rein elektronisch-digital über CESP (*Common European Submission Platform*, <https://cespportal.hma.eu/>)

„... 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/Genehmigungs-Verfahren/unterlagen.html

Klinische Prüfung (Arzneimittel) – Inhaltliches



Klinische Prüfung – Inhaltliches I

Warum Behörde und Ethikkommission? (vgl. auch Teil der Vorlesung: K. Racké: „Ethische Grundlagen ...“)

=> 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: 1976-08-24, 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, Anwendung ab Ende Januar 2022; ein Jahr Übergangsfrist bis Ende Januar 2023, mit Weiteranwendung der derzeit (2021-11) gültigen Gesetze 2001/20/EG + GCP-V)

Klinische Prüfung – Inhaltliches II

- WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen, 2013, Fortaleza (Brasilien)
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1760318> (2013)
- WMA Deklaration von Taipeh zu Ethischen Erwägungen zu Gesundheitsdatenbanken und Biobanken www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-taipei-on-ethical-considerations-regarding-health-databases-and-biobanks/ (2016)
- 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 – Inhaltliches III – 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 anerkanntes **Regelwerk:**

Leitlinie ICH E6 (E: „*Efficacy*“)

ICH (www.ich.org): Behörden und Industrieverbände

Gründer: U.S.A., Japan, Europa (EWR)

weitere Mitglieder (2021-11): Brasilien, China, Kanada,
Saudi Arabien, Schweiz, Singapur, Südkorea, Taiwan,
Türkei

Beobachter (2021-11): Indien, Mexiko, Russland u. v. m.

Gute Klinische Praxis (GCP) – Inhaltliches IV – International II

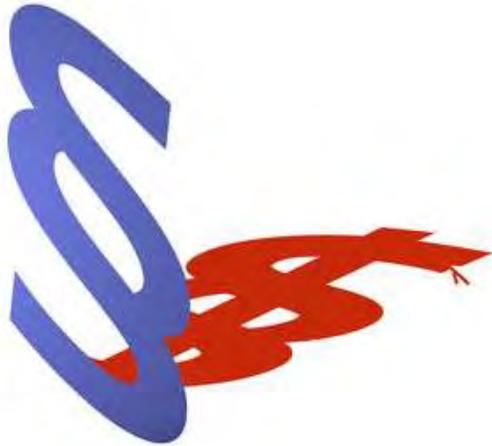
EU-Richtlinie 2001/20 EG, Artikel 2

„... 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-Verhältnis** (*benefit/risk, B/R*) soll groß („positiv“) sein und dass Ergebnisse klinischer Prüfungen glaubwürdig sind => **Qualität**

Inhaltliches V – 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) (*German Medicinal Products Act*)

Klinische Prüfung – Inhaltliches VI – 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; spezielles eigenes Kapitel: Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit/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*): 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. auch Teil 2 von 13 der Ringvorlesung: E. Stahl: „Präklinische Dokumentation“; ist durch Sponsor jährlich zu aktualisieren

#„Klinik“ = Klinische Pharmakologie

Klinische Prüfung – Inhaltliches VII – Bewertung des Prüfplans (*protocol*) I

Verwendung der Prüferinformation zur Überprüfung der inhaltlichen Qualität des Prüfplans, um aus Behördensicht

=> das **Risiko** für Studienteilnehmer klein zu halten

=> ein geeignet gutes Verhältnis von Nutzen zu Risiko (N/R; *benefit/risk, B/R*) für die Prüfungsteilnehmer/-innen anzustreben/zu halten

Klinische Prüfung – Inhaltliches VIII – Bewertung des Prüfplans (*protocol*) II

Risiken des Prüfpräparats (aufgrund Prüferinformation)?

- Pharmazeutische Qualitätsdaten - „Qualität“
- präklinische toxikologische Daten - „Prälinik“
- klinische Daten (Mensch) - „Klinik“

=>

- besondere Verletzlichkeit der Studienpopulation?
- Therapiestandards (zugelassene Arzneimittel; gemäß Leitlinien) berücksichtigt (vgl. WMA Deklaration von Helsinki Nr. 33)?
- optimale Hintergrund-, Reserve- und Notfalltherapie im Prüfplan vorgesehen?

Klinische Prüfung – Inhaltliches IX – Bewertung des Prüfplans (*protocol*) III

- Verordnung (EU) Nr. 536/2014 Art. 2 Abs. 22: „(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-(zu)-Risiko-Verhältnis: Beschreibung und ärztliche Bewertung
- ermöglicht Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit
- erlaubt einheitliche Studiendurchführung an allen Zentren
- ermöglicht Kontrolle

=> Beitrag zur **Qualität**

=> hält **Risiko** gering

Prüfplanerstellung konkret

Prüfplanerstellung konkret I – Leitlinie ICH E6(R2) Step 5 Version EU: EMA/CHMP/ICH/135/1995, 2017-06-14*

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*: Bewerter, Beurteilung; *Source*: Quelle; *Quality Assurance*: Qualitätssicherung/-ssystem

*http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf

Prüfplanerstellung konkret II – 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 III – Leitlinie ICH E6(R2)

6.4 Studienplanung

- Primäre und sekundäre **Endpunkte** (Zielparameter, *endpoints, estimands*)
- Studiendesign (= **Studienaufbau**), in Worten
- Schema des Ablaufs sämtlicher Prüfungsabschnitte (*schematic drawing*)
- Randomisierung – Verblindung/Maskierung – Entblindung/Demaskierung (*randomisation, (un-)blinding/masking*)
- Festlegung der Original**daten** (Quelldaten, *source data*) und deren Erfassung (*documentation*)

...

6.5 **Auswahl** und Ausschluss von Prüfungsteilnehmern (*population selection*)

- Ein- und Ausschlusskriterien (*inclusion/exclusion criteria*)
- **Abbruch**kriterien und Unterbrechungsregeln (*criteria for stopping, discontinuation, withdrawal, termination, premature closure*)

Prüfplanerstellung konkret IV – Leitlinie ICH E6(R2)

6.5 Abbruchkriterien (Beispiele):

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 V – Leitlinie ICH E6(R2)

6.6 **Behandlung** von Prüfungsteilnehmern (z. B. Dosisveränderung der Prüfpräparate, verbotene und erlaubte Begleitmedikation [*concomitant medication*], Notfalltherapie [*escape/rescue medication*], Hintergrundtherapie [*auxiliary products*])

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, Nachbeobachtung, Berichterstattung)

6.9 **Statistik** (z. B. Nullhypothese, Methoden und Modelle, Fallzahlberechnung, Auswertungen)

Prüfplanerstellung konkret VI – 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): Absolutes „Muss“, keine Ausnahmen; „Should“ (im Rechtstext): „Muss“, Ausnahmen selten möglich

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



Nachträgliche Änderung (NÄ, amendment, modification) 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/)
- Ab 2022-02: 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 (https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en):

- Richtlinie 2001/20/EC (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:02001L0020-20090807>), u. a. Artikel 10 i. V. m. ...
- 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“ (<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2010:082:0001:0019:en:PDF>)

Nachträgliche Änderung II

Genehmigung erforderlich?

- Genehmigungspflichtige Änderung (*substantial amendment*; ab 2022-02: *substantial modification* [Verordnung (EU) 536/2014])
- Nicht genehmigungspflichtige Änderung (non-substantial amendment/modification)
- **Einschätzung** zur Genehmigungspflicht: Sponsor
- **Entscheidung** zur Genehmigungspflicht: Behörde; zur Zustimmungspflicht: Ethikkommission

Änderung kann alle Unterlagen eines Antrags betreffen: Prüfplan, Produktdossier (*IMPD*), Prüferinformation (*IB*), Fachinformation (*SmPC/SPC/USPI*), Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung (*PI/PIL, ICF*) ...

IMPD: Investigational Medicinal Product Dossier; IB: Investigator's Brochure; SmPC/SPC: Summary of Product Characteristics; USPI: United States (of America) Prescribing Information; PI/PIL: Patient Information Leaflet; ICF: Informed Consent Form

Nachträgliche Änderung (NÄ) 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 die Bezeichnung „nachträgliche Änderung“, z. B. diejenigen

- zur Behebung **formaler Mängel** („... fehlen noch ... Bitte reichen Sie nach.“)
- zur Ausräumung von **Einwänden** (*objections, grounds for non-acceptance GNAs, requests for information RFI*s) der Bundesoberbehörde oder der Ethikkommission („Die Dosisbegründung fehlt ... Die Dokumentation entspricht nicht dem gegenwärtigen wissenschaftlichen Stand ...“)
- als Reaktion auf durch die Behörde im Mängelschreiben gemachte **Hinweise** (*comments/notes*)

Nachträgliche Änderungen IV – internationales Regelwerk I (2019-08)

Aus Richtlinie **2001/20/EG*** (*Directive 2001/20/EC*; anwendbar bis 2023-01)

- Artikel 9 Abs. 8: „... (die Europäische Kommission) erstellt und veröffentlicht ... ausführliche Anleitungen für ... Prüfplan ... (und) ... Prüferinformation ...“
- Artikel 10 Buchstabe a: „Wenn diese Änderungen signifikant sind und sich auf die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer auswirken können oder die Auslegung der wissenschaftlichen Dokumente, auf die die Durchführung der Prüfung gestützt wird, beeinflussen können oder wenn sie unter irgendeinem anderen Gesichtspunkt von Bedeutung sind ...“

... folgt ...

* <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A02001L0020-20090807>

Nachträgliche Änderungen V – internationales Regelwerk II (2019-08)

... folgte ...

... die Anleitung 2010/C 82/01/EC „CT-1“, zum Beispiel Nr. 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 (NÄ) VI – nationales Gesetz I (2019-08)

§ 10 Abs. 1 GCP-V

NÄ **genehmigungspflichtig**, „wenn geeignet ...

- sich auf die **Sicherheit** der betroffenen Personen auszuwirken
- 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** (*GVO*; *genetically modified organisms, GMO*) bestehen oder diese enthalten, die **Risikobewertung** für die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt zu verändern“ => Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Nachträgliche Änderungen VII – nationales Gesetz I (2019-08) – Gründe für Genehmigungspflicht

Zum Beispiel bei Änderung ...

- Bewertung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses* (*benefit/risk assessment*) **S**
- der Ein-, Ausschluss- oder Abbruchkriterien (*inclusion, exclusion, withdrawal/discontinuation criteria*) **S**
- Hinzunahme/Wegfall von Visiten oder Untersuchungen **S, D**
- der Erfassung oder Meldeverpflichtung bezgl. unerwünschter Ereignisse (*adverse events, AE*) **S, WA**
- des Studienaufbaus (*trial design*) **D, WA**
- des primären Endpunktes (oder eines zentralen sekundären Endpunkts, *key secondary endpoint*) oder seiner Erfassung **D, WA**
- grundlegender Hypothesen oder der 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 VIII – EU-Recht, ab 2022-02 anwendbar

Verordnung (EU) Nr. 536/2014

Artikel 2 Absatz 13

„wesentliche Änderung“ (*substantial modification*) ...

... jede Änderung irgendeines Aspekts der klinischen Prüfung, ... die vermutlich wesentliche Auswirkungen

- auf die Sicherheit oder die Rechte der Prüfungsteilnehmer oder
- auf die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten nach sich ziehen wird“

=> gegenüber der GCP-V sind Änderungen an „Leitung oder Durchführung“ und zur „Qualität und Unbedenklichkeit der Prüfpräparate“ nur noch mittelbar in „Sicherheit der Teilnehmenden“ und in „Zuverlässigkeit der Daten“ berücksichtigbar

=> gegenüber der GCP-V nicht vorhanden: „Risikobewertung für nicht betroffene Personen und Umwelt bei gentechnisch veränderten Organismen“ (GMO)

Nachträgliche Änderungen IX – „Gutes Gelingen“ 1

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

- Änderungen markieren oder gesondertes Dokument mit Änderungen beilegen („*changes tracked*“: detaillierte Nachvollziehbarkeit aller Änderungen (*amendment history*))
- Gründe für Änderungen (*rationale, reasons*) und erwartete Folgen für die klinische Studie und die zugehörigen Dokumente im Begleitschreiben und im Abschnitt F des Änderungsformulars (*substantial amendment notification form, SANF*), Anlage 2 (*annex 2*) der Anleitung 2010/C 82/01, angeben
- Versionsnummern und Datierungen berücksichtigen
- Neue Prüfplanversion/-Bestandteile im Abschnitt A.4 des Antragsformulars (*clinical trial application form, CTA form*), Anlage 1 (*annex 1*) der Anleitung 2010/C 82/01, angeben

...

Anlage 2/Annex 2: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/substantial_amendment_notification_form_.pdf

Anlage 1/Annex 1: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/application-form_en.pdf

Anleitung 2010/C 82/01: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52010XC0330\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52010XC0330(01))

Nachträgliche Änderungen X – „Gutes Gelingen“ 2

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

...

- Aussage zu einer möglichen Änderung der Nutzen-Risiko-Bewertung erforderlich: Das Verhältnis von Nutzen zu Risiko wird „... gering besser ...“; „... bleibt unverändert positiv ...“, „... verschlechtert aber akzeptabel ...“
- Jede nachträgliche Änderung des Prüfplanes muss vom national verantwortlichen Prüfer (*national coordinating investigator, NCI*) in multizentrischen Prüfungen oder vom Prüfer in monozentrischen Prüfungen **unterschrieben** eingereicht werden – sowie vom Sponsor bzw. von dessen gesetzlichem Vertreter
- sollte Unklarheiten kommunizieren

... und wenn Eile geboten ist?

Maßnahmen zum Schutz vor unmittelbarer Gefahr – Nationales Gesetz GCP-V* (bis und mit Januar 2023 anwendbar)

§ 11 Absatz 1 GCP-V

„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 Abs. 5 GCP-V

„Sofern Maßnahmen nach § 11 ergriffen werden, unterrichtet der Sponsor unverzüglich die zuständige Bundesoberbehörde, die zuständige Behörde, die zuständige Ethik-Kommission und die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der ... (EU/des EWR) ... über diese sowie die sie auslösenden Umstände.“

*GCP-V: www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/

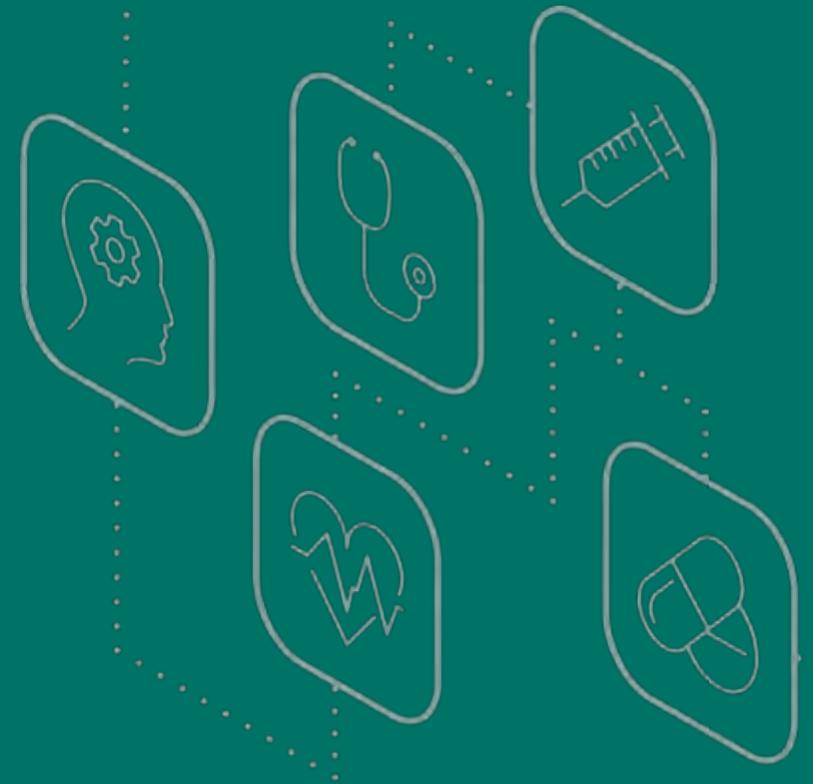
#„unverzüglich“ := „ohne schuldhaftes Verzögern“ (*without undue delay/immediately*, bedeutet also: „sofort“; in Rechtsprechung: sofort, aber keinesfalls später als nach Ablauf von 24 Stunden)

Nationales Gesetz GCP-V* (bis und mit Januar 2023 anwendbar) – Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Sponsors

§ 13 Absatz 4 GCP-V

„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.“

So weit, so gut ...



Wie macht man es richtig?



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



Antragsteller/-in

Prüfplan – Typische Mängel 1

Prüfplan (PP) bildet nicht alle Unterpunkte der Richtlinie EMA/CHMP/ICH/135/1995 ICH E6 „GCP“ ab:

- unerwünschte Ereignisse (Definition, Erfassung) => nicht oder falsch erfasst
- Berichterstattung => nicht benannt oder falsche Fristen
- ärztliche Nachbeobachtung nach Absetzen des Prüfpräparates => nicht vorgesehen (nach mind. 5 x t_{1/2} der Elimination relevanter Stoffe)
- Meldepflichten des Prüfers (§ 12 GCP-V) und des Sponsors (§ 13 GCP-V) => Regeln abweichend
- Qualitätssicherung (z. B. Qualitätsmanagement QM, Standardarbeitsanweisungen SAA, Monitoring/Audit/Inspektion usw.) nicht benannt => Qualität unsicher oder beeinträchtigt
- ...

Prüfplan – Typische Mängel 2

...

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

...

*„Who is a ‘healthy subject’?—consensus results on pivotal eligibility criteria for clinical trials”

Eur J Clin Pharmacol [2017] 73:409–416

Prüfplan – Typische Mängel 3

...

- Begründung für Art (z. B. Galenik), Dosierung (Abweichung von präklinisch begründete Voraussage, Empfehlung in IB oder Zulassung) und Dauer der Anwendung ... *dose rationale/dose justification*) => **fehlend/unvollständig**
- Grenzwerte für Dosismodifikationen => **zu weitreichend:**
 - z. B. Diabetesstudien: Entgleisungen des Blutzuckerwertes sollen unbehandelt bleiben
 - z. B. Chemotherapie: ausgeprägte Knochenmarksschädigung soll unbehandelt bleiben

...

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, zu selten

...

*A) „Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials“, 2020-09, 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 für das Individuum oder die Studie als ganze => zu allgemein, nicht vollständig genannt, z. B. Fachinformation nicht berücksichtigt
- Organtoxizitäten => definierte Grenzwerte oder Grade an Toxizitäten nicht genannt/berücksichtigt, z. B. ...
 - Nierenfunktionseinschränkung => Formelanwendung erforderlich: *eGFR** nach *CKD-EPI*⁺, *MDRD*[#], Mayo oder Schwartz; Kreatininwert im Serum allein i. d. R. unzureichend
 - Verlangsamung des Herzschlags (Bradykardie) => minimale Herzfrequenz größer als 40/min
 - Verlangsamung der Erregungsausbreitung im Herzen => z. B. QTc[°]-Intervall-Verlängerung im EKG größer als 60 ms gegenüber Anfangswert nicht erlaubt

**estimated Glomerular Filtration Rate*

⁺*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

[#]*Modification of Diet in Renal Disease*

[°]QTc: ein Maß für die mittels unterschiedlicher Formeln korrigierte (c: *corrected*; Einflussgrößen: Herzfrequenz > Geschlecht) Dauer der Erregungsausbreitung in Kammerscheidewand und Kammern; hohe Werte erhöhen Risiko für Herztod

Prüfplan – Typische Mängel 6

...

- Studie/Prüfung mit Erstanwendung am Menschen (*FIH, FIM*) => Standards nicht berücksichtigt
z. B. die ...

„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“), 2018-02:*

„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/EMA: European Medicines Agency, Europäische Arzneimittelagentur; CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use, höchstes fachliches Entscheidungsgremium der EMA; SWP: Safety Working Party, spezialisiertes Gremium mit einem/-r Delegierten je EU-Staat, arbeitet dem CHMP zu (www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/safety-working-party)

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

So weit, so gut ...
Haben Sie Fragen?



Meine Fragen/Quiz

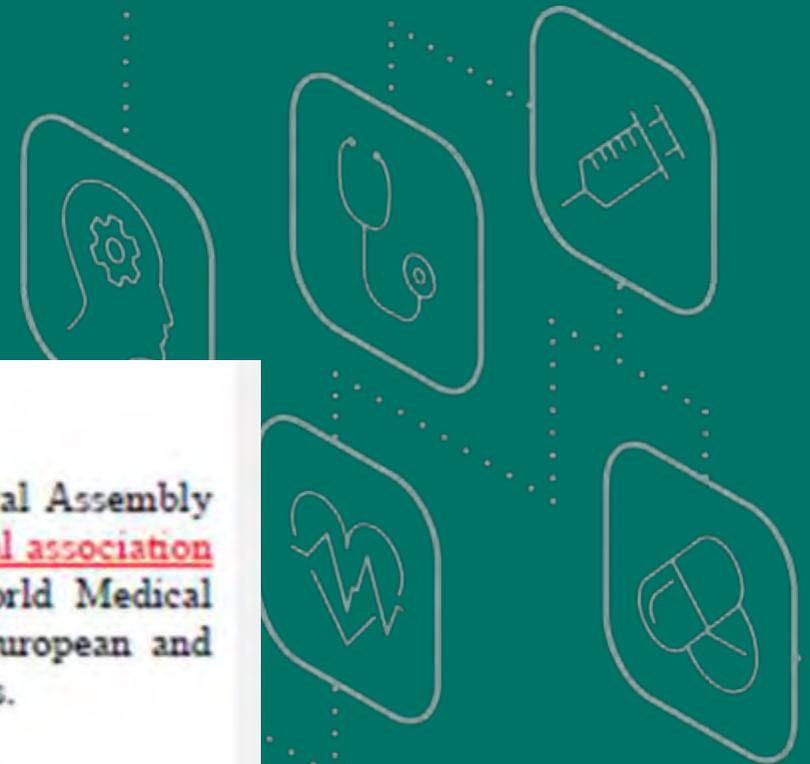


Meine Fragen/Quiz

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?

Antwort:

⇒ Version 2008 (Seoul) veraltet; aktuell gilt 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?

Antwort:

Reference Safety Information = Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit/Sicherheit
Der Abschnitt einer Prüferinformation (*IB*; manchmal auch in Abschnitt 4.8 der Fachinformation eines zugelassenen Arzneimittels), der zur Festlegung der gesetzlichen Meldeverpflichtung des Sponsors hinsichtlich vermuteter, unerwarteter, schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen (*SUSAR, suspected unexpected serious adverse [drug] reaction*) herangezogen wird

Quellen: Verordnung (EU) 536/2014; ICH E6(R2); 2010/C 82/01/EC; 2011/C 172/01/EC

Details:

- *Q&A document – Reference Safety Information, CTFG (Clinical Trial Facilitation and Coordination Group), November 2017, 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*
- *Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers, draft, version 4.1, September 2021, https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/regulation5362014_qa_en.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/EC, 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 ...)



Bonus-Programm: ...



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

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Kontakt

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Fachgruppe Klinische Prüfung
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

Ansprechpartner
Frau Simone Kovács, Assistenzbüro
ct@bfarm.de
www.bfarm.de
Tel. +49 (0)228 99 307-4318
Fax +49 (0)228 99 307-4322

