



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

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



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Teil 5 von 12 – Wintersemester 2023/2024 – 2022-11-14, 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



Grundlagen der klinischen Bewertung: Klinische Dokumentation – Aufbau eines Prüfplans

Jens Bäte



Inhaltsübersicht

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

Klinische Prüfung (Arzneimittel) – Antragseinreichung – Formales



EU-V-Bergbesteigung – *Climbing the CTR Mountain*

https://commons.wikimedia.org/wiki/Mont_Blanc;
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mont_Blanc,_As_Seen_From_Secretary_Kerry%27s_Airplane_Following_En_Route_From_Switzerland_to_Saudi_Arabia_\(16717179471\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mont_Blanc,_As_Seen_From_Secretary_Kerry%27s_Airplane_Following_En_Route_From_Switzerland_to_Saudi_Arabia_(16717179471).jpg)

Neu und aktuell

1. **CTR** = Clinical Trials Regulation = Regulation (EU) No 536/2014 = VERORDNUNG (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 – seit 2022-01-31 anzuwenden, wenn Anträge über CTIS

⇒ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>

2. **AMG** = Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz) neuer Fassung (**n. F.**)

⇒ www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/; aktuelle Version: 2022-11-12; in Kraft seit 2021-01-27 aufgrund Artikel 2 Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 20. Dezember 2016 (BGBl. I S. 3048) – seit 2022-01-31 anzuwenden, wenn Anträge über CTIS

Alt: AMG alter Fassung, a. F.; auslaufend, für Übergangszeit noch anwendbar, Anträge auf dieser Gesetzesgrundlage nur noch bis Ende 2023-01 in der vor dem 2022-01-27 geltenden Fassung stellbar (vgl. z. B. www.buzer.de/gesetz/7031/al163634-0.htm; www.buzer.de/gesetz/7031/al163719-0.htm), Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln noch für zwei Jahre in diesem alten Rechtsraum durchführbar, dann sind sie in den der CTR zu überführen (*transition*); Erläuterung u. a. bei Sudhop: Grundzüge der Verordnung (EU) 536/2014 zur Klinischen Prüfung von Arzneimitteln, 2015-03-13; Mende, Frech, Riedel: Bundesgesundheitsbl 2017 · 60:795–803, DOI 10.1007/s00103-017-2575-0, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00103-017-2575-0.pdf?pdf=button>; Nickel, Seibel, Frech, Sudhop: Bundesgesundheitsbl 2017 · 60:804–811, DOI 10.1007/s00103-017-2574-1; <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00103-017-2574-1.pdf?pdf=button>



Jens Bäte | Grundlagen der klinischen Bewertung | 2022-12-06 7

Antragseinreichung bei der Genehmigungsbehörde – Formales

Antrag auf Genehmigung (*approval*) einer klinischen Prüfung (*CTA, clinical trial application*) wird gemäß EU-V/CTR im EU-Portal (*clinical trials information system, CTIS**, <https://euclinicaltrials.eu>) bei der European Medicines Agency (EMA) gestellt

Rechtsgrundlage in Deutschland (DE): § 40 AMG n. F.:

- „... nach Artikel 5 Absatz 1 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 zu stellende Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung ... über das EU-Portal ... einzureichen ...“
- „... Antrag wird nach Artikel 5 Absatz 3 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 durch ... zuständige Bundesoberbehörde (*Paul-Ehrlich-Institut PEI oder Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM*) **validiert** ...“ (= *formal geprüft*)

*- www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system

- www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-training-support)

- www.ema.europa.eu/en/events/clinical-trials-information-system-ctis-webinar-how-sponsor-organisations-can-prepare-ctis, und hier „Set of documents applicable to clinical trials authorised under Regulation EU No 536/2014“



Jens Bäte | Grundlagen der klinischen Bewertung | 2022-12-06 8

Klinische Prüfung (Arzneimittel) – Inhaltliches



Klinische Prüfung – Inhaltliches I

Warum Behörde (Bundesoberbehörde, BOB) und Ethik-Kommission (EK)?

(vgl. auch Teil 2 dieser Vorlesungsreihe von 2023-10-24: K. Racké: „Ethische Grundlagen und Bewertung von klinischen Prüfungen“)

=> **Gesetzlicher Auftrag** aus

- Arzneimittelgesetz (AMG), §§ 40 bis 42c AMG n. F., besonders § 40 Abs. 4 (BOB) und § 41 Abs. 3 AMG n. F. (EK)
- Verordnung (EU) Nr. 536/2014, Aus den Gründen Nr. 18; Kap. 1 Art. 2. Abs. 2 Nr. 11; Kap. 2 Art. 4

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) v. 1948-12-10) www.ohchr.org/EN/UDHR/Pages/Language.aspx?LangID=ger

Klinische Prüfung – Inhaltliches III – Gute Klinische Praxis (GCP) International I

International anerkanntes **Regelwerk:**

Leitlinie ICH E6 (E: „*Efficacy*“), R4 = Revision 4 in Vorbereitung

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

Gründer: U.S.A., Japan, Europa (EWR); weitere Mitglieder (2023-11): Ägypten, Brasilien, VR China, Großbritannien, Kanada, Mexiko, Saudi-Arabien, Schweiz, Singapur, Rep. Korea, Taiwan, Türkei

Beobachter (2023-11): Algerien, Argentinien, Armenien, Aserbaidschan, Australien, Indien, Indonesien, Iran, Israel, Jordanien, Kasachstan, Kolumbien, Kuba, Libanon, Malaysia, Moldawien, Nigeria, Russland, Südafrika, Tunesien, Ukraine; Standing Observers (z. B.

WGO/WHO), Regional Harmonisation Initiative (z. B. ASEAN), International Pharmaceutical Industry Organisation International Organisation regulated or affected by ICH Guideline(s) (z. B. CIOMS)

Gute Klinische Praxis (GCP) – Inhaltliches III – International II CTR, Aus den Gründen Nrn. 43 und 80, Art. 2 Abs. 2 Nr. 30 - I

z. B. CTR Art. 2 Abs. 2 Nr. 30

„... ‚gute klinische Praxis‘ ... Katalog ... ethischer und wissenschaftlicher **Qualitätsanforderungen**, die bei ... Planung, Aus- und Durchführung, Überwachung, Prüfung, Aufzeichnung, Analyse klinischer Prüfungen sowie bei ... Berichterstattung ... eingehalten werden **müssen**, ... dass

- die Rechte, die **Sicherheit** und das Wohl **der Prüfungsteilnehmer geschützt** werden und
- die im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen **Daten zuverlässig** und belastbar sind“

...

Gute Klinische Praxis (GCP) – Inhaltliches III – International II CTR, Aus den Gründen Nrn. 43 und 80, Art. 2 Abs. 2 Nr. 30 – II

=>

Vor allem „Sicherheit“, aber auch „Wohl“ und „Würde“ der Prüfungsteilnehmenden (CTR, Aus den Gründen Nrn. 13, 23, 44, 46, 51, 73, 76, 83, 85; Art. 6 Abs. 1 Buchst. b; EMA/CHMP/ICH/135/1995 ICH E6[R2], Introduction: „*rights, safety and well-being*“) => **Sicherheit**

und

„Zuverlässigkeit“ und „Belastbarkeit“ der Ergebnisse (CTR, Aus den Gründen Nrn. 1, 17, 23, 46, 51, 73, 76, 83, 85); EMA/CHMP/ICH/135/1995 ICH E6[R2] Introduction: „*credible*“ = „gläubwürdig“) => **Qualität**

=> Also das **Nutzen/Risiko-Verhältnis** („N/R“, „*benefit/risk*“, „B/R“; EMA/CHMP/ICH/135/1995 ICH E6[R2], 2.2) muss groß („**positiv**“) sein

Gute Klinische Praxis – Inhaltliches III – Nationale gesetzliche Grundlage – AMG

§ 40 Abs. 4 AMG n. F.:

„... Bundesoberbehörde ... prüft ... hinsichtlich der **Nutzen-Risiko-Bewertung** ...

Die ... zuständige Ethik-Kommission nimmt ... hinsichtlich der Nutzen-Risiko-Bewertung ... Stellung. “

Hier ausdrücklich die dt. nationalen Besonderheiten ergänzend, z. B.:

- § 40a Satz 1 Nummer 1 (Sponsor-Sitz in EU/EWR) und 4 (gentechnisch veränderte Organismen) (BOB und EK)
- § 40b Absatz 4 Satz 3 (einwilligungsfähige Person willigt für späteren Zeitpunkt einer Nichteinwilligungsfähigkeit ein) (BOB und EK)

Klinische Prüfung – Inhaltliches IV – Beurteilung der Prüferinformation aus klinischer Sicht I

Prüferinformation (Prüfarztbroschüre, „investigator’s brochure“, IB) Definition:

1. EU-V 536/2014 Art. 2 Abs. 2 Nr. 23: „Zusammenstellung der für die Untersuchung ... relevanten klinischen u. nichtklinischen Daten ...“
2. Richtlinie 2005/28/EC „Good Clinical Practice“ (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32005L0028>) und Anleitung 2010/C 82/01/EU „CT 1“ (vgl. auch Teile 4 und 6 der Ringvorlesung): Theoretische Überlegungen, Simulationen, Laborexperimente, Zell- und Tierversuche, (Erst-) Anwendung am Menschen bis hin zur Anwendung nach Zulassung
 - Pharmakodynamik und Pharmakokinetik
 - Daten zur Wirksamkeit
 - Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit: Nebenwirkungsprofil (Zielorgane); Wechselwirkung mit Nahrung und mit Pharmaka; spezielles eigenes Kapitel: Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit/Sicherheit („reference safety information“ RSI; Leitlinie [„guidance“] 2011/C 172/01/EU „CT-3“; 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)

Klinische Prüfung – Inhaltliches IV – Beurteilung der Prüferinformation (IB)* aus klinischer Sicht II

- CTR Art. 6 Abs. 1 Buchstabe e): „Vollständigkeit und Angemessenheit der Prüferinformation“
- CTR Art. 55 Abs. 1 und 2: Sponsor stellt zur Verfügung ... hat Überprüfungs- und Aktualisierungspflicht (wenn relevante neue Daten, sonst mind. **jährlich**)
- CTR Anhang I Abschnitt E: Stand d. Wissenschaft, Informationsvermittlung (z. B. Dosierung, Überwachung); objektiv u. frei von Werbung; soll N/R-Bewertung ermöglichen; darin die **RSI**: CTR Anhang III Abschnitt 2.2 Nr. 7: RSI in IB, im Anschreiben ist die Fundstelle zu nennen; wenn zugelass. Arzneimittel in zugelass. Anwendung: Nur dann aktuelle („valid“) **Fachinformation** in engl. Sprache eines ICH-Mitglieds als Ersatz für IB möglich (Nr. 28), deren Kapitel 4.8 („Nebenwirkungen“) ist dann die RSI
- Zur EU-V gehörendes **Fragen-und-Antworten-Dokument** (https://health.ec.europa.eu/document/download/bd165522-8acf-433a-9ab1-d7dceae58112_en?filename=regulation5362014_qa_en.pdf, „QUESTIONS & ANSWERS“, akt. 2023-09; z. B. Nrn. 7.7 ff.)

Klinische Prüfung – Inhaltliches V – Bewertung des Prüfplans („protocol“) I

Behörden/EK:

Verwendung der **Prüferinformation** (oder Fachinformation) zur Überprüfung der inhaltlichen **Qualität des Prüfplans**, um aus Behördensicht und der der EK

=> 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 V – Bewertung des Prüfplans („protocol“) II

Risiken des Prüfpräparats (aufgrund Prüferinformation)?

- pharmazeutische Qualitätsdaten - „Qualität“
- präklinische toxikologische Daten - „Prälinik“
- klinisch-pharmakologische Daten (Mensch) - „Klinik“

Und weiterhin zum Beispiel

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

Klinische Prüfung – Inhaltliches V – Bewertung des Prüfplans („protocol“) III

Definition Prüfplan („protocol“) CTR Art. 2 Abs. 22 und Anhang I Abschnitt D Nr. 14 : „Zielsetzung, Aufbau, Methodik, statistische Überlegungen und Organisation einer klinischen Prüfung ... sind zu beschreiben“

Er ist also ein

- wissenschaftliches Dokument
- beschreibt (auch) Sicherheitsmechanismen
- Nutzen-(zu)-Risiko-Verhältnis: Beschreibung und ärztliche Bewertung, eigenes Kapitel
- ermöglicht Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit
- erlaubt einheitliche Studiendurchführung an allen Zentren
- ermöglicht Kontrolle

=> Beitrag zur **Qualität** des Versuchs

=> hält **Risiko** gering

Prüfplanerstellung konkret

Prüfplanerstellung konkret I – Verordnung (EU) 536/2014 Anlage I Abschnitt D Nrn. 15 und 16

Formales

15. Angaben (meist **Deckblatt**)

a) Titel der klinischen Prüfung; b) EU-Prüfungsnummer; c) Codenummer; d) Tag und Versionsnummer, die bei allen Änderungen aktualisiert werden; e) Kurztitel oder zugeordneter Name; f) Name und Anschrift des Sponsors oder Vertreters (alles „Muss“)

16. leicht zugängliches und leicht **durchsuchbares Format** abzufassen, anstatt in Form von gescannten Bildern („Muss“)

...

23. **Charta** der Kommission zur Überwachung der Datensicherheit („IDMC“/“DSMB“) beizufügen („Muss“)

24. Inhaltsangabe („Soll“)

Prüfplanerstellung konkret II – Verordnung (EU) 536/2014 Anlage I Abschnitt D Nr. 17 Buchstaben a) bis am) - I

Inhaltliches

“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“, aber selten Ausnahmen möglich

Prüfplanerstellung konkret II – Verordnung (EU) 536/2014 Anlage I Abschnitt D Nr. 17 Buchstaben a) bis am) - II

Inhaltliches

- a) eine Erklärung, wonach die klinische Prüfung in Einklang mit dem Prüfplan, dieser Verordnung und den Grundsätzen der guten klinischen Praxis durchgeführt wird;
- b) eine umfassende Liste aller Prüfpräparate und sämtlicher Hilfspräparate;
- c) eine Übersicht der Erkenntnisse von nichtklinischen Studien, die möglicherweise klinische Bedeutung haben, und von anderen klinischen Prüfungen, die für die klinische Prüfung von Bedeutung sind;
- d) eine Zusammenfassung der bekannten und potentiellen Risiken und Nutzen, einschließlich einer Evaluierung des erwarteten Nutzens und der erwarteten Risiken, um eine Bewertung gemäß Artikel 6 zu ermöglichen; für Prüfungsteilnehmer an einer klinischen Prüfung in einer Notfallsituation werden wissenschaftlich fundierte Gründe dokumentiert, die Anlass zu der Annahme geben, dass durch die Teilnahme der Prüfungsteilnehmer ein klinisch relevanter Nutzen erreicht werden kann;
- e) falls Patienten bei der Gestaltung der klinischen Prüfung beteiligt wurden, eine Beschreibung ihrer Beteiligung

Prüfplanerstellung konkret II – Verordnung (EU) 536/2014 Anlage I Abschnitt D Nr. 17 Buchstaben a) bis am) - III

Inhaltliches

- f) eine Beschreibung und Begründung für die Dosierung, die Dosierungsanleitung, den Verabreichungsweg und die Art ihrer Verabreichung sowie den Behandlungszeitraum für alle Prüf- und Hilfspräparate;
- g) eine Erklärung, ob die in der klinischen Prüfung verwendeten Prüf- und Hilfspräparate zugelassen sind; falls sie zugelassen sind, ob sie in der klinischen Prüfung gemäß den Bedingungen ihrer Zulassung zu verwenden sind, und falls sie nicht zugelassen sind, eine Begründung für die Verwendung nicht zugelassener Hilfspräparate in der klinischen Prüfung;
- h) eine Beschreibung der Gruppen und Untergruppen der Prüfungsteilnehmer, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, gegebenenfalls einschließlich Gruppen von Prüfungsteilnehmern mit besonderen Bedürfnissen z. B. Alter, Geschlecht, Teilnahme von gesunden Freiwilligen, Prüfungsteilnehmer mit seltenen und äußerst seltenen Krankheiten);
- i) Verweise auf Literatur und Daten, die für die klinische Prüfung relevant sind und den Hintergrund für die klinische Prüfung bilden;
- j) eine Erörterung der Relevanz der klinischen Prüfung, um eine Bewertung gemäß Artikel 6 zu ermöglichen;

Prüfplanerstellung konkret II – Verordnung (EU) 536/2014 Anlage I Abschnitt D Nr. 17 Buchstaben a) bis am) - IV

Inhaltliches

- k) eine Beschreibung der Art der durchzuführenden klinischen Prüfung und eine Erörterung des Aufbaus der Prüfung (gegebenenfalls einschließlich einer schematischen Darstellung von Prüfungsaufbau, -verfahren und -stadien);
- l) eine genaue Angabe der eventuellen primären und sekundären Endpunkte, die in der klinischen Prüfung zu messen sind;
- m) eine Beschreibung der Maßnahmen, gegebenenfalls einschließlich Randomisierung und Verblindung, die ergriffen wurden, um Verzerrungen so gering wie möglich zu halten;
- n) eine Beschreibung der erwarteten Dauer der Teilnahme der Prüfungsteilnehmer und eine Beschreibung von Sequenz und Dauer aller Phasen der klinischen Prüfung, gegebenenfalls einschließlich eines Follow-up;
- o) eine klare und unzweideutige Definition, wann die betreffende klinische Prüfung beendet ist, und, falls dies nicht der Tag der letzten Visite des letzten Prüfungsteilnehmers ist, eine genaue Angabe des voraussichtlichen Endtags sowie eine Begründung dafür;

Prüfplanerstellung konkret II – Verordnung (EU) 536/2014 Anlage I Abschnitt D Nr. 17 Buchstaben a) bis am) - V

Inhaltliches

- p) eine Beschreibung der Kriterien für die Einstellung von Teilen der klinischen Prüfung oder der gesamten klinischen Prüfung;
- q) Vorkehrungen für die Handhabung von Randomisierungs-codes für die Behandlung bei klinischen Prüfungen und gegebenenfalls Verfahren zu deren Dekodierung;
- r) eine Beschreibung der Verfahren zur Ermittlung von Daten, die direkt in die Patientenerhebungsbögen einzugeben sind, die als Quelldaten betrachtet werden;
- s) gegebenenfalls eine Beschreibung der Vorkehrungen zur Einhaltung der geltenden Bestimmungen für die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Verwendung der von den Prüfungsteilnehmern genommenen biologischen Proben, sofern diese nicht in einem eigenen Dokument enthalten sind;
- t) eine Beschreibung der Vorkehrungen für die Rückverfolgbarkeit, Lagerung, Vernichtung und Rücksendung des Prüfpräparats und des nicht genehmigten Hilfspräparats in Übereinstimmung mit Artikel 51;

Prüfplanerstellung konkret II – Verordnung (EU) 536/2014 Anlage I Abschnitt D Nr. 17 Buchstaben a) bis am) - VI

Inhaltliches

- u) eine Beschreibung der anzuwendenden statistischen Methoden, gegebenenfalls einschließlich
 - eines Zeitplans etwaiger geplanter Zwischenanalysen und der geplanten Anzahl der Prüfungsteilnehmer, die in die Prüfung eingebunden werden sollen;
 - der Gründe für die Auswahl des Probenumfangs;
 - Berechnungen der Aussagekraft der klinischen Prüfung und der klinischen Relevanz;
 - des Signifikanzniveaus, das zur Anwendung gelangt;
 - der Kriterien für den Abbruch der klinischen Prüfung;
 - Verfahrensanweisungen zum Umgang mit fehlenden, nicht verwendeten und zweifelhaften Daten und zur Meldung jeglicher Abweichungen von der ursprünglichen statistischen Planung, und
 - der Auswahl der in die Analysen aufzunehmenden Prüfungsteilnehmer;

Prüfplanerstellung konkret II – Verordnung (EU) 536/2014 Anlage I Abschnitt D Nr. 17 Buchstaben a) bis am) - VII

Inhaltliches

- v) eine Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Prüfungsteilnehmer, einschließlich Kriterien für das Ausscheiden einzelner Prüfungsteilnehmer aus der Behandlung oder der klinischen Prüfung;
- w) eine Beschreibung der Verfahren für das Ausscheiden von Prüfungsteilnehmern aus der Behandlung oder der klinischen Prüfung einschließlich Verfahren für die Erhebung von Daten über die ausgeschiedenen Prüfungsteilnehmer, Verfahren für die Ersetzung von Prüfungsteilnehmern und die Weiterbeobachtung von Prüfungsteilnehmern, die aus der Behandlung oder der klinischen Prüfung ausgeschlossen sind;
- x) eine Rechtfertigung der Teilnahme von nicht einwilligungsfähigen Personen oder von sonstigen besonderen Personengruppen wie Minderjährigen;
- y) eine Begründung für die Geschlechts- und Altersverteilung der Prüfungsteilnehmer und, wenn ein Geschlecht oder eine Altersgruppe von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen wird oder darin unterrepräsentiert ist, eine Erläuterung der Gründe dafür und eine Begründung der Ausschlusskriterien;
- z) eine ausführliche Beschreibung des Rekrutierungsverfahrens und des Verfahrens für die Einholung der Einwilligung nach Aufklärung insbesondere dann, wenn die Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage sind, eine Einwilligung nach Aufklärung abzugeben;

Prüfplanerstellung konkret II – Verordnung (EU) 536/2014 Anlage I Abschnitt D Nr. 17 Buchstaben a) bis am) - VIII

Inhaltliches

- aa) eine Beschreibung der Behandlungen, einschließlich der Arzneimittel, die vor oder während der klinischen Prüfung zulässig oder unzulässig sind;
- ab) gegebenenfalls eine Beschreibung der Verfahren zur Kontrolle des Verbleibs von Arzneimitteln bei der Lieferung und Verabreichung von Arzneimitteln an Prüfungsteilnehmer, einschließlich der Aufrechterhaltung der Verblindung;
- ac) gegebenenfalls eine Beschreibung der Verfahren zur Überwachung der Einhaltung der prüfungsbezogenen Anforderungen durch die Prüfungsteilnehmer;
- ad) eine Beschreibung der Vorkehrungen für die Überwachung der Durchführung der klinischen Prüfung;
- ae) eine Beschreibung der Vorkehrungen für die Betreuung der Prüfungsteilnehmer nach Beendigung ihrer Teilnahme an der klinischen Prüfung, sofern die Person eine solche zusätzliche Betreuung aufgrund der Teilnahme an der klinischen Prüfung benötigt und sofern diese sich von der unterscheidet, die bei dem betreffenden Gesundheitszustand üblicherweise zu erwarten wäre;

Prüfplanerstellung konkret II – Verordnung (EU) 536/2014 Anlage I Abschnitt D Nr. 17 Buchstaben a) bis am) - IX

Inhaltliches

- af) eine genaue Angabe der Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter sowie der Methoden und des Zeitplans für die Bewertung, Dokumentation und Analyse dieser Parameter;
- ag) eine Beschreibung der ethischen Erwägungen hinsichtlich der klinischen Prüfung, wenn diese nicht anderswo beschrieben wurden;
- ah) eine Erklärung des Sponsors (entweder im Prüfplan oder in einem separaten Dokument), in der bestätigt wird, dass die an der klinischen Prüfung beteiligten Prüfer und Einrichtungen einer Überwachung, Audits und behördlichen Inspektionen in Verbindung mit der klinischen Prüfung zustimmen und auch direkten Zugang zu Quelldaten und -texten gewähren werden;
- ai) eine Beschreibung der Veröffentlichungspolitik;
- aj) eine hinreichende Begründung für die Einreichung der Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Prüfungen nach mehr als einem Jahr;

Prüfplanerstellung konkret II – Verordnung (EU) 536/2014 Anlage I Abschnitt D Nr. 17 Buchstaben a) bis am) - X

Inhaltliches

- ak) eine Beschreibung der Vorkehrungen für die Einhaltung der geltenden Vorschriften zum Schutz personenbezogener Daten, insbesondere der organisatorischen und technischen Maßnahmen, die getroffen werden, um die verarbeiteten Informationen und personenbezogenen Daten vor unbefugtem Zugriff, unbefugter Bekanntgabe, Verbreitung und Veränderung sowie vor Verlust zu schützen;
- al) eine Beschreibung der Vorkehrungen zur Wahrung der Vertraulichkeit der Aufzeichnungen und personenbezogenen Daten der Prüfungsteilnehmer;
- am) eine Beschreibung der Maßnahmen, die im Falle von Verstößen gegen die Datensicherheitsvorschriften zur Begrenzung möglicher nachteiliger Auswirkungen getroffen werden.

Prüfplanerstellung konkret II – Verordnung (EU) 536/2014 Anlage I Abschnitt D Nrn. 19 und 20 – Pharmakovigilanz I

Inhaltliches

19. Für die Meldung unerwünschter Ereignisse weist der Prüfplan die folgenden Kategorien aus:
 - a) unerwünschte Ereignisse oder abnorme Laborwerte, die sicherheitsrelevant sind, und die dem Sponsor vom Prüfer mitgeteilt werden müssen, sowie
 - b) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, bei denen eine unverzügliche Meldung des Prüfers an den Sponsor nicht erforderlich ist.
20. Im Prüfplan sind Verfahren festgelegt für
 - a) die Ermittlung und Dokumentation von unerwünschten Ereignissen durch den Prüfer, und die Meldung relevanter unerwünschter Ereignisse durch den Prüfer an den Sponsor,
 - b) die Meldung derjenigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse durch den Prüfer an den Sponsor, die laut Prüfplan keine sofortige Meldung erfordern,
 - c) die Meldung mutmaßlicher unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen durch den Sponsor an die EudraVigilance-Datenbank und
 - d) die Weiterbeobachtung von Prüfungsteilnehmern nach Auftreten von Nebenwirkungen, einschließlich Art und Dauer der Weiterbeobachtung.

Prüfplanerstellung konkret II – Verordnung (EU) 536/2014 Anlage I Abschnitt D Nrn. 21 und 22 – Pharmakovigilanz II

Inhaltliches

21. Wenn der Sponsor einen einzigen Sicherheitsbericht für sämtliche in der klinischen Prüfung verwendeten Prüfpräparate gemäß Artikel 43 Absatz 2 übermitteln will, werden im Prüfplan die Gründe dafür angegeben.
22. Sofern erforderlich, werden im Prüfplan Fragen zur Etikettierung und Entblindung der Prüfpräparate behandelt.

Und was passiert, nachdem der Antrag auf
Genehmigung einer klinischen Studie/Prüfung
gemäß EU-V Nr. 536/2014 genehmigt worden ist?



Wesentliche Änderung (*substantial modification*) I

... an den Antragsunterlagen zur klinischen Prüfung/klinischen Studie, nach erteilter Genehmigung. Sie kann alle Unterlagen eines Antrags betreffen: Prüfplan („*protocol*“), Prüfpräparatedossier („*IMPD*“), Prüferinformation („*IB*“), Fachinformation (*SmPC/SPC/USPI*), Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung (*PI/PIL, ICF*) ...

Gesetzliche Grundlagen

Definition: CTR Art. 1 Abs. 2 Nr. 13: „wesentliche Änderung“ 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“ (=> wissenschaftlicher Aussagewert)

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

Wesentliche Änderung (*substantial modification*) II

Zum Beispiel bei Änderung von ...

- Nutzen-/Risiko-Verhältnis* (*benefit/risk assessment*) **S**
- Ein-, Ausschluss- oder Abbruchkriterien (*inclusion, exclusion, withdrawal/discontinuation criteria*) **S, R, WA**
- Hinzunahme/Wegfall von Visiten oder Untersuchungen **S, WA**
- der Erfassung oder Meldeverpflichtung bezgl. unerwünschter Ereignisse („*adverse events AEs*“) **S, WA**
- des Studienaufbaus („*trial design*“) **R, WA**
- des primären Endpunktes (oder eines zentralen sekundären Endpunkts, „*key secondary endpoint*“) oder seiner Erfassung **WA**
- grundlegender Hypothesen oder der Fallzahlschätzung **WA**

S: Sicherheit; **R:** Rechte; **WA:** wissenschaftliche Aussage

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

Wesentliche Änderung (*substantial modification*) III

Genehmigung erforderlich?

- Wesentliche = Genehmigungspflichtige Änderung („*substantial modification*“, CTR)
- <=> nicht genehmigungspflichtige Änderung („*non-substantial modification*“)

- **Einschätzung** zur Genehmigungspflicht: Sponsor/Antragsteller
- **Entscheidung** zur Genehmigungspflicht: Teil I des Bewertungsberichts (RMS): EK und BOB; Teil II: nur EK

Gesetzliche Grundlagen, seit Ende Januar 2022

CTR Kap. III „VERFAHREN ZUR GENEHMIGUNG EINER WESENTLICHEN ÄNDERUNG EINER KLINISCHEN PRÜFUNG“, bes. Art. 18 bis 24 „Bewertung ...“ (Teil I: EK und BOB, Teil II: nur EK)

CTR Anhang II „ANTRAGSUNTERLAGEN FÜR WESENTLICHE ÄNDERUNGEN“

CTR: Clinical Trials Regulation; RMS: Reporting Member State; EK: Ethik-Kommission; BOB: Bundesoberbehörde PEI oder BfArM

Wesentliche Änderung (*substantial amendment*) IV

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

Gesetzliche Grundlagen, weitere, bisherige, noch zwei Jahre Übergangsfrist ...)

- AMG a. F.: u. a. §§ 42b und 67
- GCP-V: § 10 Abs. 1 „Nachträgliche Änderungen ...“)

Hilfreich auch (https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en: a) „unter CTD“; b) „unter CTR“):

- 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>)

... und wenn Eile geboten ist?

Maßnahmen zum Schutz vor unmittelbarer Gefahr – CTR (seit 2022-01)

Aus den Gründen Nr. 49: „**dringend gebotene Sicherheitsmaßnahmen**“
„ohne vorherige Genehmigung“ einschließlich „vorübergehende(-r) Unterbrechung“ erlaubt

Art. 54 „Dringende Sicherheitsmaßnahmen“

Wird ein unerwartetes Ereignis voraussichtlich schwerwiegende Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis haben, ergreifen Sponsor und Prüfer geeignete dringende Sicherheitsmaßnahmen zum Schutz der Prüfungsteilnehmer („Muss“)

Sponsor unterrichtet über EU-Portal (CTIS) betroffene (nicht alle) Mitgliedstaaten über Ereignis und ergriffene Maßnahmen („Muss“)

Unterrichtung unverzüglich[#], jedoch spätestens sieben Tage, nachdem die Maßnahmen ergriffen wurden. („Muss“)

[#]„unverzüglich“ = „*without undue delay*“ bedeutet in dt. Rechtsprechung: „ohne schuldhaftes Verzögern“, fast sofort, aber keinesfalls später als nach Ablauf von 24 Stunden, sofern nicht – wie hier – andere Endfrist gesetzt

Maßnahmen zum Schutz vor unmittelbarer Gefahr – Nationales Gesetz GCP-V (noch zwei Jahre)

§ 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 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.“

§ 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**.“

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

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 neu CTR Aus den Gründen Nrn. 40-42, **Art. 54**, Anlage I Abschnitt D, **Anlage III „Sicherheitsberichterstattung“**, Anlage IV Abschnitt E ab (alt: Leitlinie EMA/CHMP/ICH/135/1995 ICH E6 „GCP“, v. a. Kapitel 6; Leitlinie [EU] „CT-3“) ab, z. B.

- 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 (alt: § 12 GCP-V) und des Sponsors (alt: § 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
- **Muss-Regeln** zu Fristen („without undue delay“), Rekrutierung (Buchstabe z), Verblindung (Buchst. ab), Veröffentlichung (ai; vgl. auch Erklärung v. Helsinki) Datenschutz (ak-am) werden **nicht beachtet**

...

Prüfplan – Typische Mängel 4

...

- Arten der Verhütungsvorschrift für gebärfähige Frauen => **nicht/nicht ausreichend dargestellt oder unzureichend*** (hocheffektive Verhütung: Pearl-Index** < 1 %), nicht an Risikoklasse des IMP angepasst
- Schwangerschaftstests im Screening/Studienverlauf* => **fehlen, zu selten**, nicht an Risikoklasse des IMP angepasst

...

*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); www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2020_09_HMA_CTFG_Contraception_guidance_Version_1.1_updated.pdf

*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

...

- Abbruchkrit. für Individuum (Buchstabe v), dass auch ohne Angabe von Gründen möglich, dass ohne negative Auswirkungen für Abbrechende => **zu allgemein, nicht vollständig genannt**, z. B. IB/FI nicht berücksichtigt
- Abbruchkriterien für Studie als ganze (Buchstabe p) => **zu allgemein, nicht vollständig genannt**
- Organtoxizitäten => **definierte Grenzwerte oder Grade an Toxizitäten nicht genannt/berücksichtigt**, z. B. ...
 - Nierenfunktionseinschränkung => Formelanwendung erforderlich: *eGFR** nach *CKD-EPI*[†], *MDRD*[#], Mayo oder Schwartz; Kreatinin-Wert im Serum allein ist bei kritischen Substanzen i. d. R. unzureichend
 - Verlangsamung des Herzschlags (Bradykardie) => minimale Herzfrequenz kleiner als 40/min gewählt
 - Verlangsamung der Erregungsausbreitung im Herzen => z. B. QTc[°]-Intervall-Verlängerung im EKG größer als 60 ms gegenüber Anfangswert nicht erlaubt

*estimated Glomerular Filtration Rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

[†]Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

[#]Modification of Diet in Renal Disease

[°]QTc: korrigierte (c: „corrected“) Dauer der Erregungsausbreitung im Herzen



Jens Bäte | Grundlagen der Klinischen Bewertung | 2022-12-06 49

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; *EMA/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



Jens Bäte | Grundlagen der Klinischen Bewertung | 2022-12-06 50

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-Generversammlung, 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 Rechtsnormen 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 hinsichtlich vermuteter, unerwarteter, schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen (SUSAR, „suspected unexpected serious adverse [drug reaction]“) herangezogen wird

Quellen: Verordnung (EU) 536/2014 (Gesetz) > EMA/CHMP/ICH/135/1995 ICH E6(R2) „GCP“ (Anleitung); unter CTD 2001/20/EU: 2010/C 82/01/EC „CT-1“ (Anleitung); 2011/C 172/01/EC „CT-3“ (Anleitungen)

Details:

- CTR: Expert Group on Clinical Trials: „Questions & Answers“, Version 6.6, 2023-09, Abschnitt 7 https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-09/regulation5362014_qa_en.pdf
- HMA/CTCG/CTFG: „Q&A document – Reference Safety Information“, 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



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 (i. w. Verordnung [EU] Nr. 536/2014, zu Prüfplan v. a. Anlage I Abschnitt D, zur IB Abschnitt E ...), Fragen- und-Antworten-Dok. der EU-/HMA-/EMA-Expertengruppe und der ICH E6-Leitlinie (Abschn. 6 und 7). und gehe alle dort geforderten Aspekte einzeln durch und schreibe dazu jeweils etwas in den Prüfplan (auch: „... hier nicht zutreffend ...“, sofern zutreffend ...)



Bonus-Programm: ...



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

- Verordnung (EU) Nr 536/2014 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES v. 2014-04-16 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG
- Bis Januar 2023: 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 – letzter Antrag unter diesem Rechtssystem beim BfArM genehmigt: 2023-11
- RICHTLINIE 2001/83/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel
- EMA CPMP/ICH/135/95 ICH E6 NOTE FOR GUIDANCE ON GOOD CLINICAL PRACTICE
- REGULATION (EC) No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 2006-12-12 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 2006-12-20 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use
- für Dauer der erklärten SARS-CoV-2-Pandemie in EU: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/guidanceclinicaltrials_covid19_en_1.pdf
- ... und natürlich national: AMG a. F. und n. F.: GCP-V, BGB, StGB, (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte www.bundesaeztekammer.de/recht/berufsrecht/muster-berufsordnung-aerzte/muster-berufsordnung/
- 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>
- WMA Declaration of Taipei on Ethical Considerations Regarding Health Databases and Biobanks, adopted by the 53rd WMA General Assembly, Washington, DC, USA, October 2002 and revised by the 67th WMA General Assembly, Taipei, Taiwan, 2016-10
- Allgemeine Erklärung der Menschenrechte (A/RES/217, UN-Doc. 217/A-(III) 1948-12-10) (www.ohchr.org/EN/UDHR/Pages/Language.aspx?LangID=ger)
- ...

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 unmittelbar gültig ist
- **Verordnung (D)**: verbindlicher Gesetzestext, der aufgrund Gesetzes (Bundestag, Bundesrat, Bundespräsident) durch Regierung/Behörde in Kraft gesetzt wurde
- **Richtlinien** („*directive*“): 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** („*guideline*“; Anleitung/Wegleitung: „[note for] guidance“: 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, z. B. : https://ec.europa.eu/health/document/download/644db849-052e-42f6-8619-8bba9c7b974e_en?filename=medicinal_qa_complex_clinical-trials_en.pdf;
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003616.pdf; www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2019_02_CTFG_Recommendation_paper_on_Complex_Clinical_Trials.pdf; www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2017/2-2017.pdf?__blob=publicationFile, S. 28 ff.; www.seattleu.edu/rb/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
EU-V/CTR: ctr@bfarm.de; sonst: ct@bfarm.de
Internet: <https://www.bfarm.de>
X: https://www.twitter.com/bfarm_de
Tel. +49 (0)228 99 307-4318
Fax +49 (0)228 99 307-4322

