

Meldeverpflichtungen gegenüber den Behörden und Ethikkommissionen

Bitte zusätzlich „SAE-Meldevorgehen nach GCP-V 2006“ beachten

Zu beachtende Dokumente:

- 14. Gesetz zur Änderung des AMG (veröffentlicht im Bundesanzeiger am 05.09.2005)
- GCP-Verordnung (veröffentlicht im Bundesanzeiger am 22.03.2006)
- ENTR/CT 1: Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial (Okt. 2005)
Annex 1 (Modul 1) => competent authority + Ethikkommission
- ENTR/CT 2: Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use (Feb. 2006)
Modul 2 => Ethikkommission

Verwendete Abkürzungen:

BOB	zuständige Bundesoberbehörde (BfArM / PEI)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
PEI	Paul-Ehrlich-Institut Das Paul-Ehrlich-Institut ist zuständig für Sera, Impfstoffe, Blutzubereitungen, Knochenmarkzubereitungen, Allergene, Testsera, Testantigene, Gentransfer-Arzneimittel, somatische Zelltherapeutika, xenogene Zelltherapeutika und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile. (AMG § 77, Abs. 2)
federf. EK	zuständige Ethikkommission (bei multizentrischen Studien: Ethikkommission des Leiters der Klinischen Prüfung / LKP)
bet. EK	beteiligte (lokale) EK (Zentrums-EK)
EU	zuständige Behörden an der klinischen Prüfung beteiligter EU-Mitgliedsstaaten / EudraCT
lok. Beh.	zuständige (lokale) Behörde
Prüfer	alle an der Prüfung beteiligte Prüfer

Meldeverpflichtungen des Sponsors vor / während der klinischen Prüfung (§ 42 AMG, GCP-V)

Art	Zeit	Was?	BOB	feder f. EK	bet. EK	lok. Beh.	EU
EudraCT-Nr. beantragen*	vor Genehmigungsantrag an BOB / EK	zu Beantragen unter http://eudract.emea.europa.eu/ ; erforderlich für Unterlagen an BOB/EK					X
Antrag auf Genehmigung durch BOB [§ 7 GCP-V, Guidance ENTR/CT 1]*	vor Studienbeginn einzureichen	Modul 1 (Annex 1 der Detailed Guidance zur Behördenmeldung, s.o.)	X				
Antrag auf zustimmende Bewertung der Ethikkommission(en) [§ 7 GCP-V, Guidance ENTR/CT 1+2]*	vor Studienbeginn	Modul 1 (Annex 1, Detailed Guidance Behördenmeldung) + Modul 2 (Appendix 7.3, Detailed Guidance Ethikkommission)		X	X		
Nachmeldung eines neuen Prüfzentrums [§ 10 GCP-V]	Studienbegleitend			X	für Prüfer zuständige EK		
Amendments [§ 10 GCP-V, Guidance ENTR/CT 1+2]*	Studienbegleitend	Antrag auf zustimmende Bewertung / Genehmigung bei Änderungen, die folgende Punkte betreffen: <ul style="list-style-type: none"> - Sicherheit der betroffenen Personen - Auslegung der wissenschaftlichen Dokumente oder wissenschaftliche Aussagekraft der Studienergebnisse - Leitung oder Durchführung der Studie - Qualität oder Unbedenklichkeit der Prüfpräparate - Risikobewertung für die Umwelt (bei genetisch veränderten Organismen) 	X	X			

* Formulare / Unterlagen auszufüllen unter: <http://eudract.emea.europa.eu/>

Meldeverpflichtungen des Sponsors nach der Laufzeit der klinischen Prüfung (§ 42 AMG, GCP-V) (Fortsetz.)

Art	Zeit	Was?	BOB	feder f. EK	bet. EK	lok. Beh.	EU
Inspektionsberichte der Behörden, wenn Eignung der Prüfstelle bzw. des Prüfers betroffen ist [§15 (7) GCP-V] → durch zuständige Behörde zu erledigen	Studienbegleitend			X	für Prüfer zustän- dige EK		
Abbruch/Unterbrechung der klinischen Prüfung [§13 (8) GCP-V]*	innerhalb 15 Tagen nach Studienende	Angabe der Gründe für Abbruch/Unterbrechung <small>(bei Abbruch in <u>einem</u> PZ: Information an die federführende und die für den Prüfer zuständige EK)</small>	X	X	X	X	X
reguläres Ende der klinischen Prüfung [§13 (8) GCP-V]*	innerhalb 90 Tagen nach Studienende		X	X	X	X	X
Zusammenfassung des Berichts über die klinische Prüfung / Abschlussbericht [§13 (9) GCP-V]	innerhalb eines Jahres nach Studienende	alle wesentlichen Ergebnisse	X	X			

* **Formulare / Unterlagen auszufüllen unter:** <http://eudract.emea.europa.eu/>

Fristen Antrag EK bei Multicenter-Studien (§ 8 GCP-V):

10 Tage: Bestätigung des ordnungsgemäßen Eingangs unter Angabe des Eingangsdatums oder Aufforderung zur Behebung von Formmängeln innerhalb von **14 Tagen**

60 Tage (MC): Versand der mit Gründen versehenen Bewertung (Begründung auch bei positivem Votum) an Sponsor und BOB; in dieser Zeit einmalige Anforderung zusätzlicher Informationen vom Sponsor; Stop Clock

Verkürzung:

30 Tage: **monozentrische** Studien

14 Tage: Phase I als Teil eines Entwicklungsprogramms

20 Tage: Amendments

30 Tage: Anmeldung neuer Prüfzentren (implizit)

Verlängerung:

90 Tage: somatische Zelltherapeutika und Arzneimittel, die genetisch veränderte Organismen enthalten (Amendment: 35 Tage)

180 Tage: bei Hinzuziehen von Sachverständigen oder Gutachten

180 Tage: Gentransfer-Arzneimittel

keine zeitl. Begrenzung: xenogene Zelltherapeutika

Fristen Antrag BOB bei Multicenter-Studien (§ 9 GCP-V, § 42 Abs. 2 AMG):

10 Tage: Bestätigung des ordnungsgemäßen Eingangs unter Angabe des Eingangsdatums oder Aufforderung zur Behebung von Formmängeln innerhalb von **14 Tagen**

implizite Genehmigung:

30 Tage: Genehmigung gilt als erteilt, wenn die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor innerhalb von höchstens 30 Tagen nach Eingang der Antragsunterlagen keine mit Gründen versehenen Einwände übermittelt (§ 42 AMG, Abs. 2)

90 Tage: Übermittelt die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor mit Gründen versehene Einwände, kann dieser **ein einziges Mal** den Antrag innerhalb einer Frist von höchstens 90 Tagen nach Zugang entsprechend ändern. Macht der Sponsor von dieser Möglichkeit keinen Gebrauch, gilt der Antrag als abgelehnt.

15 Tage: Nach Eingang der Änderung übermittelt die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor innerhalb von 15 Tagen schriftlich die Genehmigung des Antrags oder, unter Angabe von Gründen, dessen endgültige Ablehnung.

Verkürzung:

14 Tage: Phase I als Teil eines Entwicklungsprogramms

20 Tage: Amendments

explizite Genehmigung:

Gilt für Arzneimittel,

1. die unter die Nummer 1 des Anhangs der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 fallen,
→ Arzneimittel, die mit Hilfe eines der folgenden biotechnologischen Verfahren hergestellt werden:
 - Technologie der rekombinierten DNS;
 - kontrollierte Expression in Prokaryonten und Eukaryonten, einschließlich transformierter Säugetierzellen, von Genen, die für biologisch aktive Proteine kodieren;
 - Verfahren auf der Basis von Hybridomen und monoklonalen Antikörpern.
2. die somatische Zelltherapeutika, xenogene Zelltherapeutika, Gentransfer-Arzneimittel sind,
3. die genetisch veränderte Organismen enthalten
oder
4. deren Wirkstoff ein biologisches Produkt menschlichen oder tierischen Ursprungs ist oder biologische Bestandteile menschlichen oder tierischen Ursprungs enthält oder zu seiner Herstellung derartige Bestandteile erfordert,

60 Tage: die zuständige Bundesoberbehörde erteilt dem Sponsor eine schriftliche Genehmigung (Amendments: 35 Tage)

90 Tage: Übermittelt die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor mit Gründen versehene Einwände, kann dieser ein einziges Mal den Antrag innerhalb einer Frist von höchstens 90 Tagen nach Zugang entsprechend ändern. Macht der Sponsor von dieser Möglichkeit keinen Gebrauch, gilt der Antrag als abgelehnt.

30 Tage: Nach Eingang der Änderung übermittelt die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor innerhalb von 30 Tagen schriftlich die Genehmigung des Antrags oder, unter Angabe von Gründen, dessen endgültige Ablehnung.

Verlängerung:

90 Tage: somatische Zelltherapeutika und Arzneimittel, die genetisch veränderte Organismen enthalten

180 Tage: bei Hinzuziehen von Sachverständigen oder Gutachten

keine zeitliche Begrenzung: xenogene Zelltherapeutika

Meldeverpflichtungen des Prüfzentrums / Prüfarztes vor / während / nach der Laufzeit der klinischen Prüfung (§ 67 AMG, § 12 GCP-V)

Art	Zeit	Was?	zuständige Landesbehörde
Anzeige Prüfzentrum bei zuständiger Behörde = Landesbehörde	vor Beginn der klinischen Prüfung (nach Genehmigung durch BOB und EK)		X
Anzeige Prüfarzt bei zuständiger Behörde = Landesbehörde	vor Beginn der klinischen Prüfung (nach Genehmigung durch BOB und EK)		X
Abbruch/Unterbrechung der klinischen Prüfung durch Sponsor	innerhalb 15 Tagen nach Studienende	Angabe der Gründe für Abbruch/Unterbrechung	X
reguläres Ende der klinischen Prüfung	innerhalb 90 Tagen nach Studienende		X

Anzeigepflichten können vom Prüfer auf den Sponsor übertragen werden. Dies ist zu dokumentieren.

SAE-Meldepflichtungen bei klinischen Prüfung

Zu beachtende Dokumente:

- 14. Gesetz zur Änderung des AMG (veröffentlicht im Bundesanzeiger am 05.09.2005)
- GCP-Verordnung (veröffentlicht im Bundesanzeiger am 22.03.2006)
- Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use (Stand April 2006)

Verwendete Abkürzungen:

BOB	zuständige Bundesoberbehörde
EK	zuständige Ethikkommission
EU	zuständige Behörden an der klinischen Prüfung beteiligter EU-Mitgliedsstaaten
lok. Beh.	zuständige (lokale) Behörde
Prüfer	alle an der Prüfung beteiligte Prüfer
NW	Nebenwirkung

Personenbezogene Daten sind vor der Übermittlung zu pseudonymisieren!

SAE-Meldepflichtungen des Sponsors während der Laufzeit der klinischen Prüfung (§ 13 GCP-V)

Art	Zeit	Was?	BOB	EK	EU	lok. Beh.	Prüfer
unerwünschte Ereignisse	auf Anforderung	ausführliche Dokumentation aller gemeldeten Ereignisse	X		X		
Verdachtsfall unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung (Tod, lebensbedrohlich)	unverzögerlich (spätestens 7 Tage nach Bekanntwerden)	für die Bewertung wichtige Informationen	X	X	X		X

SAE-Meldeverpflichtungen des Sponsors während der Laufzeit der klinischen Prüfung (§ 13 GCP-V)

Art	Zeit	Was?	BOB	EK	EU	lok. Beh.	Prüfer
→ Folgemeldung mit weiteren wichtigen Informationen	innerhalb max. 8 weiteren Tagen	für die Bewertung wichtige Informationen	X	X	X		X
sonstiger Verdachtsfall unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung	unverzüglich (spätestens 15 Tage nach Bekanntwerden) Folgebericht so bald wie möglich		X	X	X		X
Sachverhalt, der eine Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung des Prüfpräparates erfordert	unverzüglich (spätestens 15 Tage nach Bekanntwerden)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Einzelfallberichte erwarteter schwerw. NW mit unerwartetem Ausgang 2. klinisch relevante Häufung erwarteter schwerw. NW 3. Verdachtsfälle schwerw. unerwartete NW nach Beendigung der individuellen Behandlung 4. Beeinträchtigung der Sicherheit durch Ereignisse bei Studiendurchführung oder Entwicklung des Prüfpräparates 	X	X	X		
Liste aller Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen	1x jährlich oder auf Verlangen		X	X	X		
Bericht über Sicherheit der betroffenen Personen	1x jährlich oder auf Verlangen		X	X	X		

SAE-Meldeverpflichtungen des Sponsors während der Laufzeit der klinischen Prüfung (§ 13 GCP-V)

Art	Zeit	Was?	BOB	EK	EU	lok. Beh.	Prüfer
akute Maßnahmen zum Schutz der betroffenen Personen vor unmittelbarer Gefahr (§ 11 GCP-V)	unverzüglich	getroffene Maßnahmen, auslösende Umstände	X	X	X	X	
bei Arzneimitteln aus gentechnisch veränderten Organismen: neue Informationen über Gefahren für die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt	unverzüglich		X				

Keine Meldung durch Sponsor erforderlich (laut Detailed Guidance SUSAR, April 2006)

Art	Zeit	Was?	BOB	EK	EU	lok. Beh.	Prüfer
erwartete schwerwiegende Arzneimittelreaktionen	keine Einzelfallmeldung erforderlich	-	-	-	-	-	-
nicht-schwerwiegende (erwartete oder unerwartete) Arzneimittelreaktionen	keine Meldung erforderlich	-	-	-	-	-	-
Ereignisse ohne Zusammenhang mit dem Prüfpräparat (unrelated)	keine Meldung erforderlich	-	-	-	-	-	-

SAE-Meldeverpflichtungen des Prüfers während der Laufzeit der klinischen Prüfung (§ 12 GCP-V)

Art	Zeit	Was?	Sponsor	BOB	zuständ. EK	beteil. EK
schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (außer laut Prüfplan ausgenommene Ereignisse)	unverzügliche Unterrichtung, anschließend ausführlicher Bericht		X			
unerwünschtes Ereignis	innerhalb der im Prüfplan angegebenen Frist	entscheidend für die Bewertung der Studie	X			
unerwarteter klinisch-diagnostischer Befund	innerhalb der im Prüfplan angegebenen Frist	entscheidend für die Bewertung der Studie	X			
Todesfall	vermutlich auf Anfrage	Übermittlung aller für die Erfüllung der Aufgaben erforderlichen zusätzl. Auskünfte	X	X	X	X (bei multizentr. Studien)
Bei klinischen Prüfungen mit gentechnisch veränderten Organismen: Beobachtungen von in der Risikobewertung nicht vorgesehenen etwaigen schädlichen Auswirkungen	unverzüglich		X			