



**MELDUNG VON SCHWERWIEGENDEN UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSEN IM RAHMEN EINER
KLINISCHEN PRÜFUNG**

gemäß § 36 Abs.9 des Arzneimittelgesetzes, BGBl. Nr. 185/1983 idF. BGBl.I, Nr.12/2003

Zutreffendes bitte ankreuzen ☐!

Diese Meldung hat unmittelbar und unverzüglich nach Auftreten des schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zu erfolgen!

Führte das Auftreten des schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zu <input type="checkbox"/> Tod? <input checked="" type="checkbox"/> lebensbedrohlichen Reaktionen? <input type="checkbox"/> bleibenden Schäden? <input type="checkbox"/> stationärer Behandlung? <input type="checkbox"/> Verlängerung des stationären Aufenthaltes?		
Kurzbezeichnung der Prüfsubstanz und Protokollnummer <i>Nabilon 0,25mg, EudraCT: 2017-004253-16</i>		
Bezeichnung der Prüfsubstanz (Codebezeichnung, andere Firmenbezeichnungen, Handelsname, chem. Bezeichnung und internationaler Freiname der Wirkstoffe) <i>Handelsname: Canemes, AOP Orphan Pharmaceuticals AG</i> <i>Prüfsubstanz: Nabilon 0,25mg, andere Bestandteile: Povidon, vorverkleisterte Stärke, gelbes Eisenoxid (E 172), Titandioxid (E 171), Gelatine</i>		
Bezeichnung der Vergleichssubstanz <i>Keine Vergleichssubstanz</i>		
Gesamtdauer der klinischen Prüfung <i>Minimum: 186 Tage / 26 Wochen + 4 Tage</i> <i>Maximum: 263 Tage / 37 Wochen + 4Tage</i>		
Krankenanstalt, Abteilung, Ordination, Ambulanz, an der die klinische Prüfung durchgeführt wurde <i>Medizinische Universität Innsbruck, Department für Neurologie</i> <i>Anichstraße 35</i> <i>6020 Innsbruck</i>		
Prüfer (Vorname und Zuname) <i>Prof. Klaus Seppi</i>		
Sponsor - Name, Vorname (Firma); Anschrift (Straße, Hausnummer, PLZ, Ort); Telefon <i>Medizinische Universität Innsbruck</i> <i>Anichstraße 35</i> <i>6020 Innsbruck</i> <i>+43/512/504-23850</i>		
Wird oder wurde die klinische Prüfung doppelblind durchgeführt? <input type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein		Falls ja, wurde der Code gebrochen? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Ein kausaler Zusammenhang mit dem geprüften Arzneimittel ist : <input checked="" type="radio"/> 1 = nicht wahrscheinlich 2 = möglich 3 = wahrscheinlich 4 = nicht beurteilbar		
Beschreibung des schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisses (UE):	kausaler Zusammenhang mit dem geprüften Arzneimittel ist	Dauer der UE: von - bis
<i>Diagnose eines Adenokarzinoms des Rektums im Rahmen einer Colonoskopie (Details siehe Stellungnahme)</i>	<i>1</i>	<i>10.2018 – lfd.</i>



**MELDUNG VON SCHWERWIEGENDEN UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSEN IM RAHMEN EINER
KLINISCHEN PRÜFUNG**

Zusätzlich zur Beurteilung des kausalen Zusammenhanges ist hinsichtlich der Zuordnung zu den Punkten 1-4 in allen Fällen eine Stellungnahme des Prüfers erforderlich.

Stellungnahme:

Bei Patientin 004 wurde im November 2017 im auswärtigen Krankenhaus eine Colonoskopie und endoskopische Mucosaresektion sowie Polypektomie mit Agronplasmakoagulation bei vorbekanntem übergroßen Rektumadenom durchgeführt. Histologisch zeigte sich zu diesem Zeitpunkt ein tubulo-villöses Adenom mit höhergradigen intraepithelialen Neoplasien im Mucosaresektat. Die Diagnose zu diesem Zeitpunkt war: Übergroßes, tiefsitzendes, dysplastisches Rektumadenom.

Eine weitere Aufnahme zur erneuten Mucosaresektion wurde für 07.2018 vereinbart, konnte jedoch aufgrund von Verwachsungen vom letzten Eingriff und hochgradiger Dysplasie nicht durchgeführt werden.

Aus diesem Grund wurde eine transanale Vollwandexcision empfohlen und ein Termin zur stationären Aufnahme am 16.10.2018 vereinbart. Der Eingriff erfolgte am 17.10.2018 und ein Resektat wurde zu histologischen Analyse gesandt.

Der abschließende Arztbrief inklusive der histologisch gestützten Diagnose wurde am 8.11.2018 um 13:00 Uhr vom Prüfer erhalten. Die Diagnose lautet: Mikrosatellitenstabiles, geringgradig differenziertes, tubulo-villöses Adenokarzinom des Rektums mit Infiltration bis in die Tunica muscularis auf dem Boden eines tubulo-villösen Adenoms mit hochgradigen Dysplasien (high-grade nach WHO) des Rektums; G3 pT2 pNX L1 V1 Pn0 R0, UICC- Stadium I.

Auf diesem Grund sind weitere Untersuchungen im Rahmen des Stagings notwendig und eine weitere stationäre Aufnahme ist für Montag den 12.11.2018 geplant.

Die Patientin wurde am 12.11.2018 zum Staging stationär aufgenommen:

MRT (12.11.2018) N. recti tiefsitzend, bis kranial der Linea dentat reichend, breiten Kontakt zum M. levator ani links, Lymphknoten Metastase präsakral links

CT (13.11.2018): - bekannte unveränderte pulmonale Noduli, keine neuen Rundherde, - Hepatomegalie, uncharakteristische Hypodensität dorsal subkapsulär im Segment VII (DD kleine Zyste), keine suspekten Leberläsionen, - mehrere, bis 1cm große, teils rundlich konfigurierte Lymphknotenmetastasen mesorektal (präsakral und präcoccygeal linksbetont) - suspekt zu bewerten, - keine vergrößerten Lymphknoten im zentralen Retroperitoneum oder inguinal

PET-CT (14.11.2018): keine signifikante Mehrspeicherung und kein Hinweis für Malignomgewebe

Koloskopie (15.11.2018): - Abtragung eines Polyp im Rektum (12cm ab ano), - ausgedehnte Biposien im Bereich der stattgehabten Vollwandexcision aufgrund von einer wulstigen, hügeligen Schleimhautveränderung mit pathologischen Gefäßstrukturen --> Histologie: kein Rezidiv rektal, tubulo-villöses Adenom mit geringgradig intraepithelialer Neoplasie (low-grade nach WHO) im Kolon

Die Stationäre Entlassung erfolgte am 15.11.2018.

Die Patientin wurde im Tumorboard am 20.11.2018 besprochen und es wurde zur Vollwandexcision vor Radiochemotherapie geraten. Dies wurde am 21.11.2018 mit der Patientin besprochen.

Am 7.1.2019 wurde die Patientin erneut stationär aufgenommen nachdem entschlossen wurde das Rektum bei tiefsitzendem aber lokalem Karzinom zu entfernen und einen künstlichen Darmausgang anzulegen. Somit wurde am 8.1.2019 eine abdominoperineale Rektumextirpation und die Anlage eines terminalen Deszendostomas komplikationslos durchgeführt. Auch der postoperative Verlauf gestaltet sich komplikationslos mit zeitgerechter Mobilisierung und Enteralisierung. Der Kostenaufbau wurde gut vertragen und die Patientin wird zu einer Ernährungsberatung gesandt, sowie in der Stomapflege geschult. Die Patientin selbst berichtet, dass die Pflege des Stomas unkomplizierter sei als gedacht. In der histologischen Auswertung des entfernten



**MELDUNG VON SCHWERWIEGENDEN UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSEN IM RAHMEN EINER
KLINISCHEN PRÜFUNG**

Rektumgewebes wurden positive Lymphknoten der N2- Kategorie festgestellt. Aus diesem Grund wurde entschieden, eine adjuvante Chemotherapie durchzuführen. In Zusammenschau der Befunde hat sich die Einteilung des Tumors wie folgt geändert: C20.9, M-8140/3, pT2, pN2b (12/18), L1, V1, Pn0, R0, G3, UICC-Stadium: III B.

Die Patientin fühle sich laut eigenen Angaben mit dem Studienmedikament sehr wohl und schlafe trotz der derzeitigen Belastungssituation gut. Sie habe das Studienmedikament ebenso bis auf den OP-Tag und einige Tage danach (parenterale Ernährung post-OP für 4 Tage) regelmäßig eingenommen. Die Patientin wurde am 18.01.2019 aus dem stationären Aufenthalt entlassen.

Am 12.2.2019 fand mit der Patientin eine Besprechung bezüglich des weiteren Vorgehens statt. Es wurde beschlossen eine Chemotherapie (8 Zyklen) mit Capecitabin jeweils im Abstand von 14 Tagen durchzuführen. Am Tag des Telefonates (16.4.2019) berichtet die Patientin dass sie bereits 2mal die Chemotherapie erhalten habe. Die Verträglichkeit sei in Ordnung gewesen. In letzter Zeit sei es jedoch zu einer Zunahme der Parkinsonsymptomatik, v.a. des Zitterns im rechten Bein, gekommen. Nach Information über verschiedenste Therapiemöglichkeiten empfehlen wir diesbezüglich eine Erhöhung der derzeitigen Parkinsonmedikation. Mit dem Studienmedikament sei die Patientin sehr zufrieden. Sie berichtet nach wie vor von einem guten Schlaf trotz der belastenden Situation. Des Weiteren berichtet die Patientin, dass nach Beendigung der 8 Zyklen der Chemotherapie eine lokale Bestrahlung (20 Einheiten) geplant sei. Der gesamte Behandlungsplan wird voraussichtlich bis Oktober 2019 dauern.

Am 8.5.2019 erscheint die Patientin zur geplanten Studienvsiste (V3) vor langsamen Ausschleichen des Studienmedikamentes. Von Seiten der geplanten Therapie des Rektumkarzinomes ergaben sich keine neuen Aspekte. Bei störenden biphasischen Wirkfluktuationen (dystone Fehlhaltung und Dyskinesien) wird die dopaminerge Therapie der Patientin erneut umgestellt. Anschließend wird das Studienmedikament langsam ausgeschlichen, letzte Einnahme des Studienmedikamentes am 16.5.2019.

Am 29.5.2019 kommt die Patientin zur Visite zur Sicherheitsnachkontrolle an die Ambulanz. Sie berichtet von einer Verschlechterung des Schlafes und leichter Verschlechterung der Stimmung seit Absetzen des Studienmedikamentes. Die motorischen Symptome der Parkinsonerkrankung haben sich nach der Therapieumstellung verbessert. Wir besprechen verschiedene Therapieoptionen mit der Patientin. Des Weiteren berichtet die Patientin, dass die Bestrahlung nun parallel zur Chemotherapie im stationären Setting ab Juni durchgeführt wird. Nach wie vor seien die Bestrahlung und insgesamt 8 Zyklen Chemotherapie mit Capecitabin geplant. Das vorraussichtliche Ende der Therapie sei nach wie vor Oktober 2019.

Da am 29.5.2019 die Studie mit dem synthetischen Cannabispräparat Nabilon für nicht-motorische Sympome der Parkinsonerkrankung laut Protokoll beendet wurde und es sich um einen stabilen Verlauf des SAEs handelt, wird gemäß Punkt 8.10.2 des Protokolls (Seite 82, "If an SAE or SUSAR of a participant is still ongoing at the end of the study, follow up will be provided until resolution/ a stable level is achieved, or ...") auf eine weitere Berichterstattung des SAEs von Seiten des Studienteams verzichtet. Die Patientin wird in unserer Ambulanz weiter betreut und es wurde eine Kontrolle in 4 Monaten vereinbart.

Insgesamt ist der Zusammenhang mit dem Prüfpräparat als nicht wahrscheinlich anzusehen. Der diagnostische Eingriff vom 17.10.2018 und am 8.1.2019 und die anschließende Chemotherapie und Bestrahlung wurden aufgrund der bekannten Diagnose „übergroßes, tiefsitzendes, dysplastisches Rektumadenom“ vom November 2017 durchgeführt. Dies entspricht dem natürlichen Verlauf.

Wir bedanken uns für die Bearbeitung!

Angabe von Geschlecht, Alter und Initialen des Patienten/Probanden

Weiblich, MJ, 57 Jahre

Anwendung der Prüfsubstanz am betroffenen
Patienten/Probanden

von 01.10.2018 bis 16.05.2019

Angabe der eingeleiteten Maßnahmen

Die Patientin wurde mehrmals operiert und eine Chemotherapie und Bestrahlung eingeleitet.



**MELDUNG VON SCHWERWIEGENDEN UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSEN IM RAHMEN EINER
KLINISCHEN PRÜFUNG**

Wurde die Prüfsubstanz abgesetzt?

☒ ja (lt. Protokoll) ☐ nein ☐ Dosisreduzierung ☐ Substanz abgesetzt
und wieder angewendet

Ausgang des/der schwer wiegenden unerwünschten Ereignisse(s) (UE)

☐ wiederhergestellt ☒ noch nicht wiederhergestellt ☐ bleibender Schaden
☐ Exitus, Todesursache >

Indikation(en), in der/denen die Prüfsubstanz angewendet wurde
Nicht- motorische Symptome der Parkinson Erkrankung

Welche andere Arzneimittel erhielt der Proband/Patient neben der Prüfsubstanz?

Madopar 100/25 mg	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
PK-Merz 100 mg	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0
Rasagilin 1 mg	1	0	0	0
Capecitabin	2 Wochen, 1 Woche Pause, Wiederholung			
Dronabinol Trp. 2,5%	Zieldosis: 2-2-2 gtt			

IBK, 4-6-2018
Ort und Datum

Unterschrift des Prüfers

Zur Beachtung:

Definitionsgemäß sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse solche, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, zu bleibenden Schäden führen oder eine stationäre Behandlung oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich machen. Das Auftreten einer angeborenen Missbildung oder das Auftreten eines bösartigen Tumors sind in jedem Fall als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu beurteilen.

Es wird darauf hingewiesen, dass der Prüfer auch den Sponsor und die zuständige Ethikkommission von dem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis zu unterrichten und die notwendigen Maßnahmen zum Schutz der Versuchsperson zu treffen hat.