

Probleme der Bewertung und Meldung von unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen



PD Dr. med. Thomas Sudhop

Abteilung „Wissenschaftlicher Service“

Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte (BfArM), Bonn

Definition eines SUSAR

- ➔ **Suspected**
 - Verdachtsmeldung
- ➔ **Unexpected**
 - Unerwartet: Art oder Schweregrad stimmen nicht mit der vorliegenden Information über das Prüfpräparat überein (§ 3 Abs. 9 GCP-V)
- ➔ **Serious**
 - schwerwiegend:
 - Lebensbedrohlich oder tödlich
 - Stationäre Behandlung erforderlich oder verlängert
 - Bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität
 - Geburtsfehler oder kongenitale Anomalie
- ➔ **Adverse**
- ➔ **Reaction**
 - Nebenwirkung: jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung

Übergangsregelung

§ 138 Abs. 3 AMG und § 17 GCP-V

- ➔ Für klinische Prüfungen von Arzneimitteln, für die vor dem 6. August 2004 die nach § 40 Abs. 1 Satz 2 des Arzneimittelgesetzes in der bis zum 6. August 2004 geltenden Fassung erforderlichen Unterlagen der für den Leiter der klinischen Prüfung zuständigen Ethik-Kommission vorgelegt worden sind, findet die GCP-V keine Anwendung.
- ➔ Folge: Keine Verpflichtung zur SUSAR-Meldung in solchen Studien,
- ➔ aber Verpflichtung zur Meldung an EK gem. § 40 AMG i.d.F. bis zum 6. August 2004

SUSAR-Aufkommen

- ➔ Bis Ende 2004 nur marginales Aufkommen, häufig vermischt mit Spontanberichten
- ➔ Zur Zeit ca. 60-80 Meldungen am Tag, davon ca. 10-20 Meldungen relevant
- ➔ Bisher keine relevante Anzahl elektronischer Meldungen
 - Testphase des Systems

Elektronische Einreichung

- ➔ Direkte elektronische Einreichung beim BfArM
 - Anlieferung durch große PUs via ESTRI-Gateway

- ➔ Meldung via Web Tool der EMEA

- ➔ Meldung via geplanter Lösung des BAH

- ➔ Meldung via Lösung anderer kommerzieller Anbieter

SUSAR Processing beim BfArM

- ➔ Keine Verpflichtung zur elektronischen Meldung von SUSARs für nicht-kommerzielle Sponsoren in D (anders als im Rest Europas)
 - Papierform (z.B. CIOMS-Formular) genügt in D
- ➔ Erfassung der SUSARs durch die Pharmakovigilanzabteilung des BfArM
 - Elektronische E2B-konforme Übermittlung vom BfArM an die EudraVigilance-Datenbank (EV-CT) der EMEA
 - Klinische Beurteilung durch Assessoren des Fachgebiets klinische Prüfung
 - Ggf. Einleitung weiterer Maßnahmen (Berichte, Maßnahmen nach § 42a AMG)
 - Üblicherweise erfolgt keine Rückmeldung an den Sponsor
 - Abweisung verblindeter Meldungen
 - Abweisung wenn SUSAR-Definition nicht erfüllt ist (SAE etc.)

Beispiele aus der Praxis

„Aushebelung der SUSAR-Definition“

- ➔ Substanzklasse nicht bekannt für kardiovaskuläre Nebenwirkungen
- ➔ Auffinden eines toten Probanden eine Woche nach Abschluss einer Phase I-Studie
 - Keine Obduktion, Risikofaktoren für KHK
- ➔ Schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis (SUSAR) bei einem Patienten einer Phase II-Studie
- ➔ Sponsor schickt neue IB, die kardiovaskuläre Ereignisse als neue NW klassifiziert
 - Prinzipielle Folge: Jedes weitere kardiale SAR wäre bekannt → keine weiteren SUSAR-Meldungen bei kardialen SARs
 - BfArM fordert neue IB als „substantial amendment“ an
 - Auflage eines sofortigen Sicherheitsberichts samt Nutzen/Schaden-Abschätzung bei Auftreten weiterer schwerwiegender kardiovaskulärer ADRs

Beispiele aus der Praxis

Kommunikation mit anderen MS

- ➔ Lebensbedrohliches SUSAR bei einer Life-Style Indikation in einem anderen MS
- ➔ Anfrage von D bei MS
- ➔ Antwort: „Weitergabe eines vollständigen Assessments erst nach Freigabe durch einen Juristen möglich“

Neue Formulierung in der ENTR/CT 3-Guidance

- Aktueller Vorschlag -

➔ 6.3.1.6.5 How to inform the Ethics Committee?

Member states may provide that the concerned Ethics Committee receive expedited individual reports of SUSARs that occurred in subjects who have been recruited in the concerned trial within that Member State. In this case, it is strongly recommended that:

- a) All SUSARs from other Member States and, where applicable, from third countries, are periodically reported at least every 6 months as a line listing accompanied by a brief report by the sponsor highlighting the main points of concern. Those periodic reports should only include SUSARs reported within the period covered by the report. In that case, a copy should be sent to the concerned competent authority.
- b) Any changes increasing the risk to subjects and any new issues that may affect adversely the safety of the subjects or the conduct of the trial should also be provided as soon as possible, but no later than fifteen days.

Probleme der Bewertung und Meldung von unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen



PD Dr. med. Thomas Sudhop

Abteilung „Wissenschaftlicher Service“

Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte (BfArM), Bonn