

# Probleme der Bewertung und Meldung von unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen



**Herr Sudhop, BfArM**

**Herr Wessler, Ethik-Kommission RLP**

# **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen - Nebenwirkungen**

- **ca. 5 % medikamentös behandelter Patienten erleiden eine UAW**
- **ca. 40 % sind vermeidbar**
- **mehr Todesfälle als im Straßenverkehr (USA, UK, Skandinavien, Deutschland)**
- **ca. 4 % der Bettenkapazität**
- **bei Zulassung unmittelbar bestimmender Faktor für die Bewertung von Sicherheit und Nutzen-Risiko Relation**



## **EU-Direktive 2001/20/EG**

**größt-mögliche Transparenz bei Nebenwirkungen (Erfassung, Berichtspflichten BOB und EK)**

**möglichst objektive Bewertung der Nebenwirkungen (z.B. Kausalitäten)**

**Glaubwürdigkeit der Ergebnisse, Nutzen für die Heilkunde**

# *EU-Direktive 2001/20/EG*

## *Europäische Guidance ENTER/CT 3*

### *12. AMG Novelle und GCP-V*

Deutschland



**BOB auf Grund AMG § 42a (Rücknahme/Widerruf) für Sicherheit/Unbedenklichkeit hochrangig verantwortlich.**

**Aber auch zu beachten GCP-V § 3 Abs. 2c: Definition der EK „Schutz der Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen von betroffenen Personen im Sinne Abs. 2a“ ➔ „Prüfungsteilnehmer, der als Empfänger des Prüfpräparates an einer klinischen Prüfung teilnimmt“).**

*sowie die Deklaration des Weltärztebundes (2000)*

§13: Die Kommission hat das Recht, die laufende Durchführung der Versuche zu überwachen. Der Forscher hat die Verpflichtung, der Kommission die zur Überwachung notwendigen Informationen, insbesondere zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zu geben.

# ***EU-Direktive 2001/20/EG***

***Artikel 16:** Der Prüfer erstattet dem Sponsor unverzüglich Bericht über alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse...*

*Im Fall des festgestellten Todes eines Prüfungsteilnehmers übermittelt der Prüfer dem Sponsor und der EK alle zusätzlich geforderten Auskünfte.*

***Artikel 17:** Der Sponsor sorgt dafür, dass alle wichtigen Informationen über unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen, die zu einem Todesfall geführt haben bzw. führen können, ... sowie der EK so rasch wie möglich mitgeteilt werden.*

*Alle anderen SUSARs werden den betreffenden zuständigen Behörden sowie der betreffenden EK so rasch wie möglich... mitgeteilt. Der Sponsor unterrichtet hierüber auch die übrigen Prüfer.*

*Einmal jährlich ..legt der Sponsor ... und der EK eine Liste mit allen SUSARs vor, die während der Prüfungsdauer aufgetreten sind sowie einen Bericht über die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer.*

***Artikel 18:** Die Kommission erstellt in Konsultation mit der Agentur... ausführliche Anleitung für die Erstellung, Prüfung und Vorlage der Bericht...*

## ***12. AMG-Novelle und GCP-V (§ 11, 12, 13)***

### ***GCP-V 13:***

*Abs. 2,3: Der Sponsor hat über jeden ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung unverzüglich .... die zuständige EK ... sowie die an der klinischen Prüfung **beteiligten Prüfer** zu unterrichten.*

*Abs. 4: Der Sponsor unterrichtet unverzüglich ... die zuständige EK ... über jeden Sachverhalt, der eine erneute Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung des Prüfpräparates erfordert.*

*Abs. 6: Der Sponsor hat der zuständigen EK ... einmal jährlich oder auf Verlangen einer Liste aller während der Prüfung aufgetretenen SUSARs sowie ein Bericht über die Sicherheit der betroffenen Personen.*

# Vergleich EU-Direktive und GCP-V

Verfahren bei unerwarteten  
schwerwiegenden Nebenwirkungen  
wurde **eins zu eins** umgesetzt.

# *Europäische Guidance ENTER/CT 3*

## **6.1. The sponsor is responsible for the ongoing safety evaluation**

### 6.2.1 Assessment of seriousness

### 6.2.2 Assessment of causality; Verweis auf Direktive 2001/20 und Annex 1; reasonable suspected causal relationship → →

Nebenwirkung = jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat in jeglicher Dosierung)

### 6.2.3 Sponsor`s assesement of expectedness (Bezug: I.B., SmPC)

# *Europäische Guidance ENTER/CT 3*

## 6.3.1.1.1 SUSAR Reporting

- a) IMP (**in EU zugelassen**): all SUSARS of IMP and comparator of the concerned trial
  
- b) IMP (**nicht in EU zugelassen**): all SUSARS of IMP and comparator of all trials conducted by the same sponsor, or identified by spontaneous reports or publication or transmitted by another regulatory authority

# *Europäische Guidance ENTER/CT 3*

- 6.3.1.1.2 other safety issues requiring expedited reporting
- ESAR with unexpected (fatal) outcome
  - clinically important increase in the rate of ESAR
  - post-study SUSARs
  - new event likely to affect the safety of subjects  
(serious event; lack of efficacy; major new preclinical finding)



**GCP-V § 13, Abs. 4**

6.3.1.2 What should not be reported: expected SAR, AR

# *Europäische Guidance ENTER/CT 3*

## 6.3.1.6.5 How to inform the EC:

in accordance with national legislation, EC concerned may only receive expedited individual reports of SUSARs that occurred in subjects who had been recruited at that member state, provided that:

- a) line listing of all SUSARs at least quarterly accompanied by a brief report
- b) any changes increasing the risk to subjects and new issues that may affect adversely the safety of the subjects or the conduct of the trial as soon as possible but not later than 15 days.

# *Europäische Guidance ENTER/CT 3*

6.3.1.8 Managing adverse reactions in blinded trials

6.3.1.9 Managing adverse reactions in high mortality/morbidity trials

6.3.2 Annual safety report



**Europäische Guidance ENTER/CT 3 setzt Direk-  
tive 2001/20/EG nicht eins zu eins um sondern  
eröffnet praktikablere Vorgehensweisen**

# *Probleme („Istzustand“)*

- Anzahl, Flut von Einzelmeldungen, teilweise nicht lesbar
- unnötige Meldung an alle, d.h. auch an beteiligte EKs
- fehlende Zuordnung  
(nicht auf die konkrete klinische Prüfung bezogen)
- fehlende Zuordnung von „Follow ups“
- „Follow-ups“ ohne medizinisch sinnvolle Neuinformationen
- mangelnde Qualität  
fehlende Angaben zum klinischen Zustand vor Auftreten der Nebenwirkung  
keine Kausalitätsbeurteilung vom Sponsor/Prüfer  
keine ergebnisoffene Beurteilung
- keine tabellarische Aufstellung
  
- jährlicher Sicherheitsbericht ohne zusammenfassende Bewertung und ohne tabellarische Auflistung

# *Problemlösungen*

- 1) Empfehlungen zur Handhabung unter Berücksichtigung der gültigen GCP-V - Frau Knupfer „Arbeitsgruppe Anträge“**
- 2) Erarbeitung eines Vorschlags des Arbeitskreises an den Verordnungsgeber zur Interpretation/Änderung der GCP-V**

# **Ziel - Änderung der GCP-V (zukünftig)**

- 1) **teilweise Angleichung** der GCP-V an die europäischen Guidance ENTER/CT3
  
- 2) **„SUSAR“-Einzelmitteilungen** sowie Mitteilungen nach GCP-V §13 Abs. 4 nur noch wie folgt:
  - **Meldung nur an die ff EK** ✓
  - **Meldungen nur aus der konkreten klinischen Prüfung, für die die ff EK die zustimmende Bewertung erteilt hat; dies bedeutet, dass nur solche SUSARs mitzuteilen sind, die in der konkreten klinischen Prüfung beobachtet wurden**  
[bezogen auf alle Länder, in denen die Prüfung durchgeführt wird; bezogen auf Prüf- und Vergleichsubstanz; ].
  - **analoge Regelung für Prüfer**

# ***Ziel - Änderung der GCP-V (zukünftig)***

- 3) Im angemessenen Zeiträumen (z.B. alle 3 Monate) Zusendung einer Auflistung**
  - alle SUSARs produktbezogen** (andere klinische Prüfungen, Spontanberichte, andere Quellen)
  - inklusive einer zusammenfassenden Bewertung zur Sicherheit**
  - inklusive tabellarischen Auflistung der SUSARs** (getrennt nach den einzelnen klinischen Prüfungen und anderen Quellen; organsystem- und symptombezogen; bei klinischen Prüfungen mit Angabe der relativen Häufigkeiten)
  
- 4) Sofortige Mitteilung (spätestens in 15 Tagen):**
  - jeder Sachverhalt, der zu einer erhöhten Gefährdung der Studienteilnehmer führt;**
  - jeder Sachverhalt, der die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Studiendurchführung beeinträchtigen kann.**

*Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit*