

# Erfahrungen der Genehmigungsbehörden mit der Beurteilung von Ein- / Ausschlusskriterien sowie Abbruchkriterien in Probandenstudien

Thomas Sudhop, BfArM, Bonn

## Themen

- Fallbeispiel
- SUSAR-Meldungen aus Probandenstudien
- Erfahrung mit Risikoadaptation
- Abbruchkriterien

## Fallbericht

- Nov. 2012 Erstmeldung des Sponsors an das BfArM:
  - Alle klinischen Prüfungen mit dem Prüfpräparat werden angehalten, da ein intermittierender AV-Block II. Grades (Mobitz I und II) bei einem gesunden Probanden 0,5-4,5 h nach Einzeldosis beobachtet wurde
- Nachmeldung des Sponsors Feb. 2013:
  - „**Retrospektiv** stellte sich heraus, dass der Proband **bereits im Screening-Langzeit-EKG vor Applikation der Prüfsubstanz** zumindest zwei Episoden eines AV-Block II. Grades zeigte. Zusätzlich zeigten sich in einem 19 Tage nach Exposition durchgeführten 7 Tage-Holter-EKG erneut vier spontane, asymptomatische Episoden eines AV-Block II. Grades in Abwesenheit der Prüfsubstanz“
- Quintessenz:
  - Proband nicht richtig untersucht?
  - Befunde nicht richtig erstellt?
  - Befunde ignoriert?

## SUSAR-Meldungen aus Studien mit Gesunden 2010

- 9 Erstmeldungen, u.a.
  - Thrombozytopenie (2)
  - psychotische Reaktion
  - paroxysmales Vorhofflimmern
  - erhöhte Leberenzyme
  - Nierensteine mit Kolik
  - V.a. Thrombose mit ev. Lungenembolie (Beinschmerzen, Thoraxschmerz, Tachykardie, Dyspnoe)
  - Cholestase mit Ikterus und Urinentfärbung plus Auffälligkeit im psychosozialen Verhalten
  - Synkope, Hypotonie, Vorhofflimmern, Bewusstlosigkeit ...


## SUSAR-Meldungen aus Studien mit Gesunden 2011

- 9 Erstmeldungen, u.a.
  - Myoklonien
  - Subarachnoidalblutung bei rupturiertem Aneurysma
  - Hepatitis (NOS)
  - AM-induzierte Hepatitis
  - Gastroenteritis / Erbrechen
  - Deliranter Zustand
  - Todesfall (unerkant vorerkrankt)
  - Erhöhte Leberenzyme und CK, Rhabdomyolyse, Fieber, Coxalgie
  - Kreislaufkollaps

## SUSAR-Meldungen aus Studien mit Gesunden 2012/2013

- 6 Erstmeldungen aus 2012, u.a.
  - Orthostatischer Kollaps
  - Thrombose an Injektionsstelle
  - Arrhythmien
  - Manie
  - Myoklonien
  - AV-Block II. Grades
- 1 Erstmeldung aus 2013
  - Nageldystrophie

## AGAH Workshop Leipzig 2012

 **BfArM**  
Federal Institute for Drugs and  
Medical Devices

### BfArM's Strategy

- Risk-based approach
  - If a medicinal product is well characterised and known to be safe and well tolerated, less stricter standards may be applied to screen the volunteers' health status
- Clarification approach
  - The protocol should describe the procedures and decision processes precisely
  - E.g.:
    - *"Blood for safety lab will be drawn in the morning and results will be assessed prior to administrations"*
    - *"Exclusion criteria: Lab test results outside the normal range when considered clinically relevant by the investigator."*

The BfArM is a Federal Institute within the portfolio of the Federal Ministry of Health. 12

## Anwendung der Strategie

- Das BfArM verfolgt weiterhin den risikobasierten Ansatz
- Sponsoren haben sich weitgehend angepasst
  - Herzfrequenz 50-90 bpm, 45 bpm bei bekannten Substanzen
  - 72 h Sicherheitslabor
- Allerdings weiterhin Probleme mit der Konkretisierung von z.B. Abbruchkriterien

