

Neue Regelung des SUSAR-Reporting in der GCP-Verordnung

Dr. Kerstin Breithaupt-Grögler
Fachärztin für Klinische Pharmakologie
-kbr- clinical pharmacology services
Frankfurt/Main, Germany

e-mail: breithaupt-groegler@t-online.de

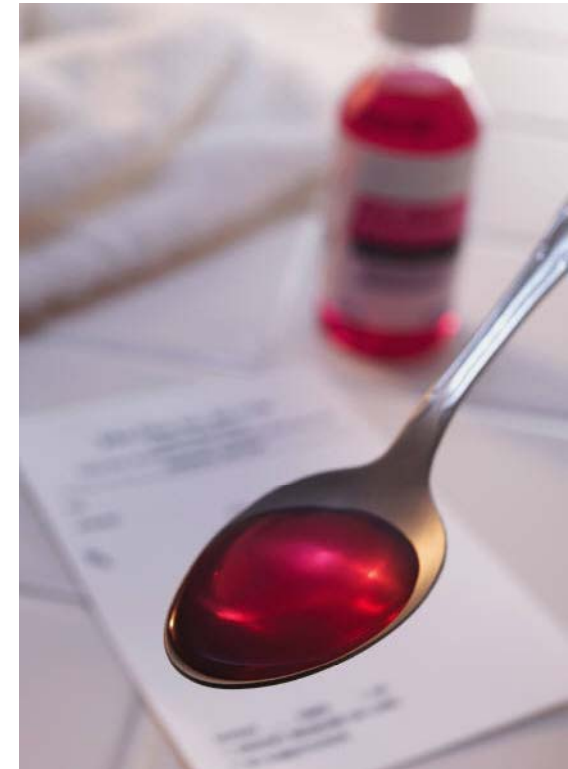
16. AMG Novelle – 27.6.12

- ...die entsprechenden Änderungen zur Umsetzung neuer europäischer Regelungen in den Bereichen Pharmakovigilanz* und Fälschungen vorgenommen. Die hieraus resultierenden Änderungen betreffen fast alle Bereiche des Arzneimittelgesetzes.
- Sie betreffen im Wesentlichen das Risikomanagement-System des Zulassungsinhabers, **den Nebenwirkungsbegriff** und **die Meldewege für Verdachtsfälle von Nebenwirkungen**,
- Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung eines Arzneimittels, die Informationsmöglichkeiten der Öffentlichkeit durch entsprechende Internetportale, die Meldungen an die „EudraVigilance-Datenbank“, sowie die Vorlageintervalle für regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte. Weiterhin werden die notwendigen Erleichterungen im Bereich der klinischen Prüfungen geschaffen.

* Richtlinie 2010/84/EU, und 2011/62/EU,
Guidance CT 3 2011/C 172/01

16. AMG Novelle - Neuerungen

- Klinische Prüfungen
 - ✓ Nebenwirkungen von Prüfpräparaten §3 (6-9) GCP-V
 - ✓ Meldeverfahren bei Nebenwirkungen §§12 (4-6) und 13 (1-4) GCP-V
- Zugelassene Arzneimittel
 - ✓ Nebenwirkungen §4 (13) AMG
 - ✓ Pharmakovigilanz- / Spontanmeldesysteme
- Fragen zur Umsetzung



Nebenwirkungen von Prüfpräparaten (1)

- Unerwünschtes Ereignis
(Adverse Event, AE) nach § 3 (6) GCP-V
 - ✓ jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das mit dieser Behandlung nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang steht.

Nebenwirkungen von Prüfpräparaten (2)

- Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event, SAE) nach § 3 (8) GCP-V
 - ✓ jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die **tödlich**
 - ✓ oder **lebensbedrohend** ist,
 - ✓ eine **stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich** macht
 - ✓ oder zu **bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität** führt
 - ✓ oder eine **kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler** zur Folge hat.

Nebenwirkungen von Prüfpräparaten (3)

- Nebenwirkung
(Adverse Drug Reaction, ADR) nach § 3 (7) GCP-V
 - ✓ jede **nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat**, unabhängig von dessen Dosierung.

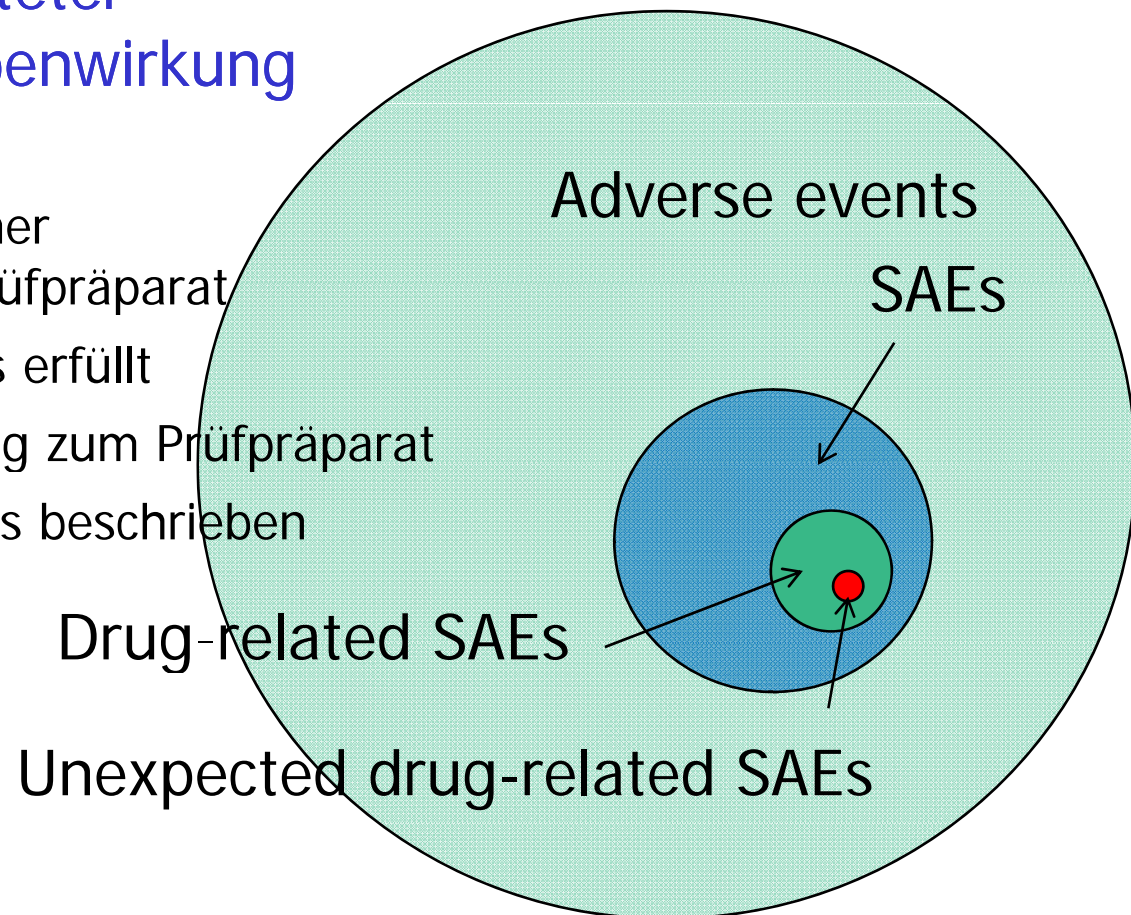
Nebenwirkungen von Prüfpräparaten (4)

- Unerwartete Nebenwirkung
(Unexpected AE) nach § 3 (9) GCP-V
 - ✓ Nebenwirkung, die nach **Art oder Schweregrad nicht mit der vorliegenden Information** über das Prüfpräparat übereinstimmt.

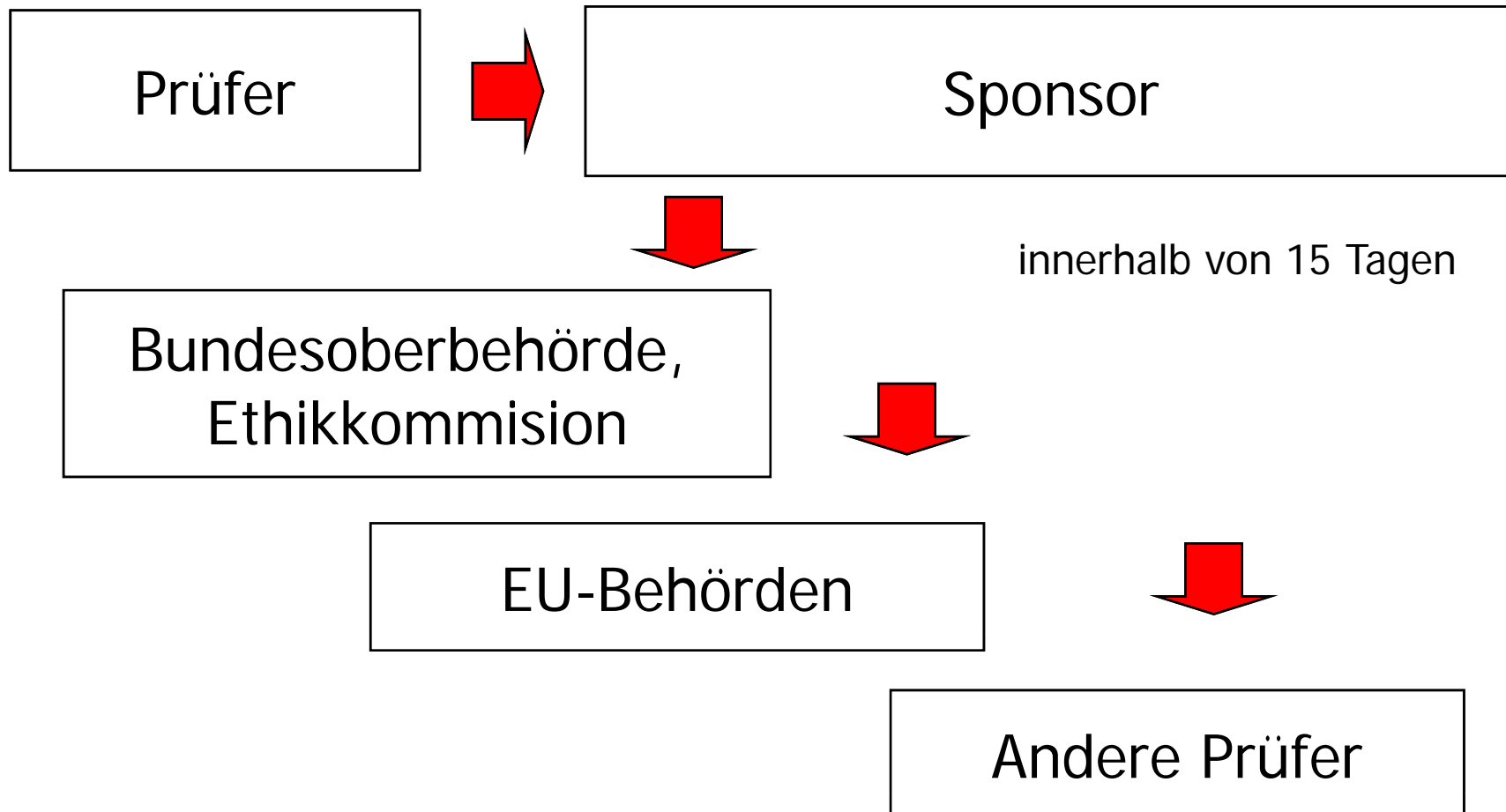
Suspected Unexpected Serious Adverse Drug Reaction

■ Verdachtsfall unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkung (SUSAR)

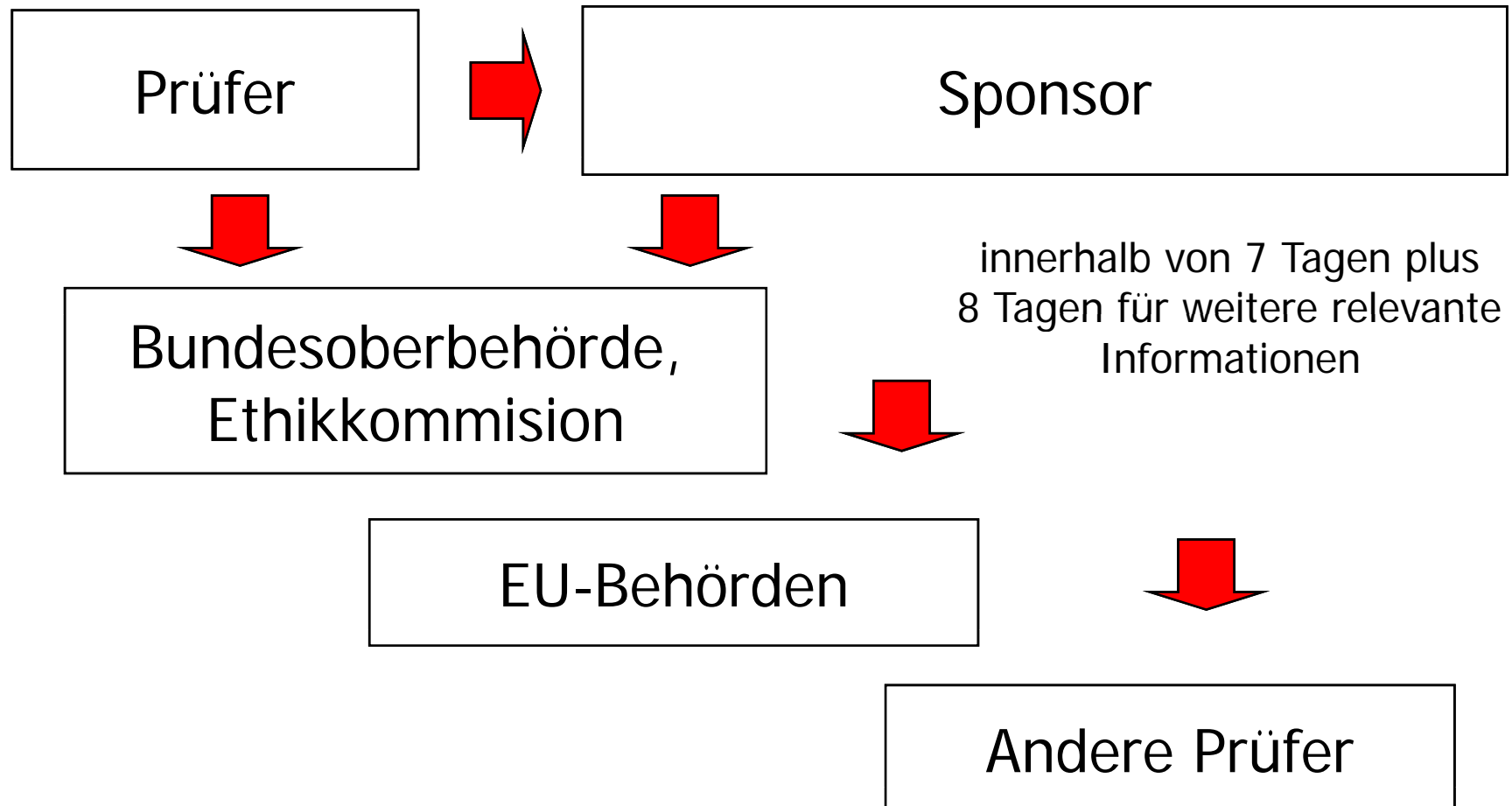
- ✓ Adverse event = zeitlicher Zusammenhang zum Prüfpräparat
- ✓ Kriterien für seriousness erfüllt
- ✓ Kausaler Zusammenhang zum Prüfpräparat
- ✓ Unerwartet, nicht bereits beschrieben



SUSAR Meldungen nach GCP-V §§12, 13



SUSAR / Todesfall Meldungen nach GCP-V



SUSAR-Meldung an Ethikkommission

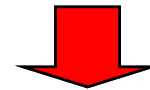


■ Multizentrische Studie:

SUSAR: zuständige (federführende) Ethikkommission

SUSAR / Tod: zuständige und beteiligte Ethikkommission

können weitere Informationen vom Prüfer anfordern



■ Monozentrische Studie:

SUSAR: (zuständige) Ethikkommission

SUSAR / Tod: (zuständige) Ethikkommission

Abgrenzung von SUSAR Meldungen

Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommission 2005:

- Sponsoren interpretieren die Vorgabe in § 13 Abs. 2 und 3 GCP-V so, dass **jeder bekannt gewordene Verdachtsfall einer unerwarteten, schwerwiegenden Nebenwirkung zu melden ist**. Dabei wird jedoch die unterschiedliche Definition von Nebenwirkungen entsprechend AMG § 4 Abs. 13 einerseits und GCP-V § 3 Abs. 7 andererseits übersehen. Für die Umsetzung von § 13 GCP-V ist jedoch die Definition in der GCP-V zu beachten, so dass nicht mehr über jeden Verdachtsfall zu informieren ist, sondern **nur über einen solchen, der sich auf ein Prüfpräparat bezieht**. Dadurch wird die Anzahl der Meldungen deutlich reduziert.

* Richtlinie 2010/84/EU

GCP-V § 13 (2, 3): neu seit 27.6.12

SUSAR Meldung

- Der Sponsor hat über jeden ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung **„durch in dieser oder einer anderen klinischen Prüfung des Sponsors verwendete und denselben Wirkstoff enthaltende Prüfpräparate“** unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, die zuständige Ethik-Kommission, die zuständige Bundesoberbehörde und die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten, **sowie die an der klinischen Prüfung beteiligten Prüfer zu unterrichten.**

Inhalt eines SUSAR Reports

- Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials CT 3, 11.6.2011
 1. EudraCT-Nummer und Studiennummer des Sponsors
 2. ein identifizierbarer kodierter Proband
 3. ein identifizierbarer Berichterstatter
 4. eine mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung
 5. ein verdächtiges Prüfpräparat (einschließlich des Codes der Wirkstoffbezeichnung)
 6. eine Bewertung des Kausalzusammenhangs
 7. verwaltungstechnische Informationen

- **Angaben siehe ICH E2B**

SUSAR Informationen an Behörde / EK

- Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials CT 3, 11.6.2011
 - ✓ Nur entblindete SUSARs melden
 - ✓ Meldungen an zuständige Behörde des Mitgliedsstaates direkt als Einzelfall-Sicherheitsbericht (individual case safety report, ICSR) oder indirekt über die europäische Datenbank (Eudravigilance Clinical Trials Module, EVCTM), auf die nur Competent Authorities, EMA und European Commission Zugang haben
 - ✓ Meldungen an Ethikkommissionen erfolgen nicht über EVCTM

SUSAR Informationen an Prüfer

- Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials CT 3, 11.6.2011
 - ✓ Informationen kurz und präzise sowie praktisch
 - ✓ Line-listing in Zeiträumen, die der Art des Forschungsprojekts bzw. des klinischen Entwicklungsprojekts und dem Umfang der aufgetretenen SUSARs entsprechen
 - ✓ Kurze präzise Zusammenfassung des aus dem line-listing hervorgehenden Sicherheitsprofils des Prüfpräparats sollte beigefügt werden
 - ✓ Soweit wie möglich verblindet

Jährlicher SUSAR Bericht

GCP-V § 13 (6)

- Der Sponsor hat der zuständigen Ethik-Kommission, der zuständigen Bundesoberbehörde und den zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten ... während der Dauer der Prüfung einmal jährlich oder auf Verlangen eine Liste aller während der Prüfung aufgetretenen Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen sowie einen Bericht über die Sicherheit der betroffenen Personen vorzulegen.


Jährlicher SUSAR Bericht

- Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials CT 3, 11.6.2011
 - ✓ SUSAR Berichte als „Development Safety Update Report“
 - ✓ DSUR = Common standard for periodic reporting on drugs under development , should be concise and provide information to assure regulators that sponsors are adequately monitoring and evaluating the evolving safety profile of the investigational drug
 - ✓ DSUR bezieht sich auf ein Prüfpräparat, nicht auf eine klinische Prüfung

- Angaben siehe ICH E2F

SUSAR – Was ist ein Verdachtsfall ?

Kausalitätsbewertung

- Related (gesicherter kausaler Zusammenhang)
 - ✓ Probably (wahrscheinlich)
 - ✓ Possibly (möglich)
 - ✓ Not assessable (nicht beurteilbar)
 - ✓ Unlikely (unwahrscheinlich)
 - Unrelated (gesicherte andere Ursache)
- 

SUSAR – Was ist „medizinisch bedeutsam“?

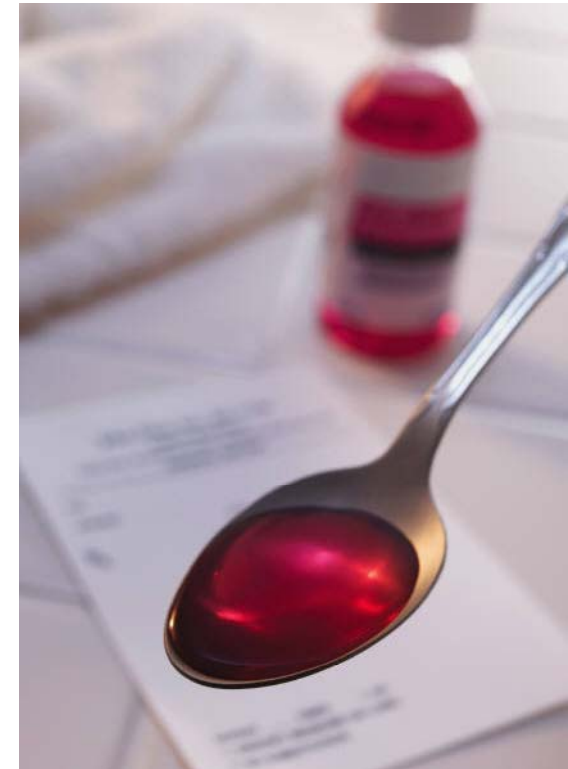
- Definition eines SAE nach ICH E2A (expedited reporting) und European Guidance CT-3 (2011/ C 172/01)
 - ✓ „Important medical events that may not immediately be life-threatening or result in death, but may jeopardise the patient ..., these should be ... considered serious“
 - ✓ Definition im Prüfplan oder freie Entscheidung des Prüfers?
 - ✓ Objektivierbare Kriterien?
 - ✓ Vergleichbarkeit zwischen Zentren?
 - ✓ Überprüfung durch den Sponsor?

SUSAR – Was ist für den Prüfer wichtig?

- SUSARs aus anderen Prüfzentren mit direkten Konsequenzen für eigene Patienten
- SUSARs, die Informed Consent beeinflussen
- SUSARs, die Ein / Ausschlusskriterien beeinflussen
- SUSARs, die Dosierung / Behandlungsdauer beeinflussen
- SUSARs, die Comedikation beeinflussen
- SUSARs, die Abbruchkriterien beeinflussen
-

16. AMG Novelle - Neuerungen

- Klinische Prüfungen
 - ✓ Nebenwirkungen von Prüfpräparaten §3 (6-9) GCP-V
 - ✓ Meldeverfahren bei Nebenwirkungen §§12 (4-6) und 13 (1-4) GCP-V
- Zugelassene Arzneimittel
 - ✓ Nebenwirkungen §4 (13) AMG
 - ✓ Pharmakovigilanz- / Spontanmeldesysteme
- Fragen zur Umsetzung



Nebenwirkungen von Arzneimitteln (1)

- Nebenwirkung nach § 4 (13) AMG
 - ✓ ... sind bei Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, **schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen** auf das Arzneimittel.

Nebenwirkungen von Arzneimitteln (2)

- Schwerwiegende Nebenwirkung nach § 4 (13) AMG
 - ✓ ... sind Nebenwirkungen, die **tödlich oder lebensbedrohend** sind, **eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung** erforderlich machen, **zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern** führen.

Nebenwirkungen von Arzneimitteln (3)

- Unerwartete Nebenwirkung nach § 4 (13) AMG
 - ✓ ... sind Nebenwirkungen, deren **Art, Ausmaß oder Ergebnis von der Fachinformation** des Arzneimittels **abweichen**.

Pharmakovigilanz – System (1)

- **Komplette Neufassung AMG 10. Abschnitts §§ 62, 63**
 - ✓ Bundesoberbehörde betreibt ein Pharmakovigilanz-System
 - ✓ Die zuständige BOB **erfasst alle Verdachtsfälle von Nebenwirkungen**, von denen sie Kenntnis erlangt
 - ✓ Meldungen von **Patienten** und Angehörigen der **Gesundheitsberufe** können in jeder Form erfolgen
 - ✓ Meldungen von **Inhabern der Zulassung** erfolgen elektronisch.

Pharmakovigilanz – System (2)

- **Komplette Neufassung AMG 10. Abschnitts §§ 62, 63**
 - ✓ BOB hat ... jeden ihr gemeldeten und im Inland aufgetretenen **Verdachtsfall einer schwerwiegenden Nebenwirkung innerhalb von 15 Tagen** und jeden ... **Verdachtsfall einer nicht schwerwiegenden Nebenwirkung innerhalb von 90 Tagen ..**
 - ✓ an die **EudraVigilance-Datenbank** und
 - ✓ erforderlichenfalls an den **Inhaber der Zulassung** zu übermitteln

Pharmakovigilanz – System (3)

- **Komplette Neufassung AMG 10. Abschnitts §§ 62, 63**
 - ✓ BOB beteiligt ... auch Patienten, Angehörige der Gesundheitsberufe oder den Inhaber der Zulassung an der **Nachverfolgung der erhaltenen Meldungen**
 - ✓ BOB kann ... in Betrieben und Einrichtungen, die Arzneimittel ... klinisch prüfen, **die Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken** und die Koordinierung notwendiger Maßnahmen **überprüfen**

Pharmakovigilanz – System (4)

- **Komplette Neufassung AMG 10. Abschnitts §§ 62, 63**
 - ✓ Der **Inhaber der Zulassung** ist verpflichtet, ein **Pharmakovigilanz-System** einzurichten und zu betreiben
 - ✓ anhand seines Pharmakovigilanz-Systems sämtliche Informationen wissenschaftlich auszuwerten, Möglichkeiten der **Risikominimierung und -vermeidung** zu prüfen
 - ✓ ein **Risikomanagement-System** für jedes einzelne Arzneimittel zu betreiben

Pharmakovigilanz – System (5)

- **Komplette Neufassung AMG 10. Abschnitts §§ 62, 63**
 - ✓ Der Inhaber der Zulassung hat der BOB anzuzeigen
 - ✓ Jeden Verdachtsfall einer **schwerwiegenden Nebenwirkung**, ... innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden
 - ✓ Auf Verlangen Verdachtsfälle einer **nicht schwerwiegenden Nebenwirkung**, ... innerhalb von 90 Tagen nach Bekanntwerden
 - ✓ ... sowie Vorlage von Unbedenklichkeitsberichten

Pharmakovigilanz – System

■ Praktische Umsetzung?

- ✓ Wie valide sind Patientenmeldungen?
- ✓ Wie sollen solche Meldungen „nachverfolgt“ werden?
- ✓ Ergeben sich aus Patientenmeldungen juristische Folgen (Schadensersatz, etc??)
- ✓ Wie kann eine „Meldeflut“ (wie bei den SUSARs) verhindert werden?