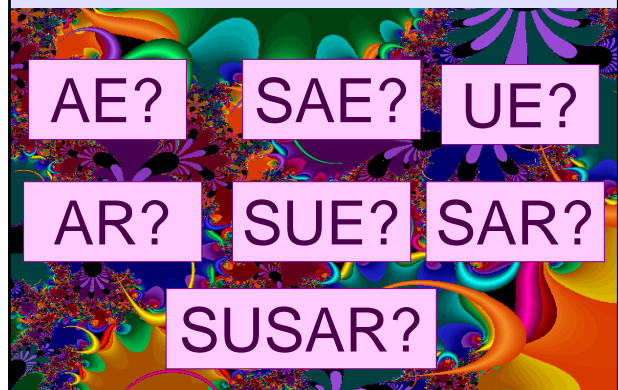


AE, SAE und SUSAR Wege aus dem Begriffs- und Meldechaos

Dr. med. Mechthild Waldeyer
Referat Arzneimittelsicherheit, medac GmbH Wedel / Hamburg
m.waldeyer@medac.de

1

Begriffs-Chaos



Melde-Chaos

Wer meldet was wie wann an wen...
...und warum?

SUSAR? Jährlicher Bericht?

Ethik-Kommission? Ausnahmen?

Prüfer? Behörden? Frist?

Fax? Verblindete Studien?

Wege aus dem Begriffs- und Meldechaos

Studien mit externem Sponsor

Investigator Sponsored Trials



4

Studien mit externem Sponsor



- Prüfplan und CRF durchlesen
- Definitionen beachten
- Ansprechpartner bei Sponsor fragen

5

Investigator Sponsored Trials



- Deutschland: AMG und GCP-Verordnung beachten
- Europa: Clinical Trials Directive beachten
- Rat bei Erfahrenen einholen

6

Sie wollen noch mehr wissen?



7

Begriffs-Chaos

AE?

SAE?

UE?

AR?

SUE?

SAR?

SUSAR?

Begriffs-Chaos

Details zu den Begriffen

9

Adverse Event

| Deutsch | Englisch |
|-----------------------------|--------------------|
| UE (Unerwünschtes Ereignis) | AE (Adverse Event) |

„Unerwünschtes Ereignis ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.“

Definition: GCP-Verordnung

10

Beispiele Adverse Events

- Kopfschmerzen am nächsten und übernächsten Tag nach Gabe des Prüfpräparates
- Lungenentzündung eine Woche nach Gabe des Prüfpräparates, Infektion nachgewiesen
- Anämie aufgrund von Tumorprogress

11

Serious Adverse Event

| Deutsch | Englisch |
|---------------------------------|-------------------------|
| UE (Unerwünschtes Ereignis) | AE (Adverse Event) |
| SUE (schwerwiegendes UE) | SAE (Serious AE) |

Jedes unerwünschte Ereignis, das

- 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

Definition: GCP-Verordnung

12

Beispiele Serious Adverse Events

- Stationäre Aufnahme wegen Lungenentzündung
- Lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen
- Hörstörungen, die laut Einschätzung des Prüfarztes eine Behinderung für den Patienten darstellen
- Patient wird als Beifahrer bei einem Autounfall schwer verletzt und stirbt an den Verletzungen

13

Adverse Reaction

| Deutsch | Englisch |
|---|---|
| UE (Unerwünschtes Ereignis) | AE (Adverse Event) |
| SUE (schwerwiegendes UE) | SAE (Serious AE) |
| UAW (unerwünschte Arzneimittelwirkung), Nebenwirkung | AR (Adverse Reaction) oder ADR (Adverse Drug Reaction) |

„Nebenwirkung ist jede nachteilige und unbeabsichtigte **Reaktion** auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung.“

Definition: GCP-Verordnung

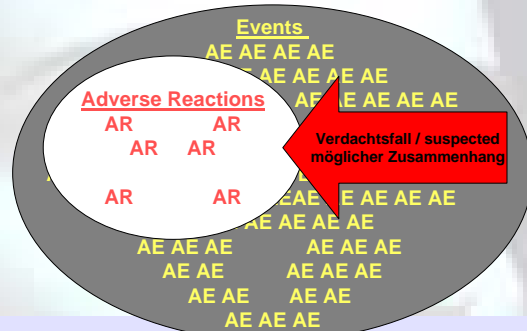
14

Beispiele Adverse Reaction

- Der Prüfarzt bewertet die aufgetretenen Kopfschmerzen als Verdachtsfall einer Nebenwirkung des Prüfpräparates.
- Der Sponsor bewertet die Herzrhythmusstörungen als Verdachtsfall einer Nebenwirkung des Prüfpräparates.

15

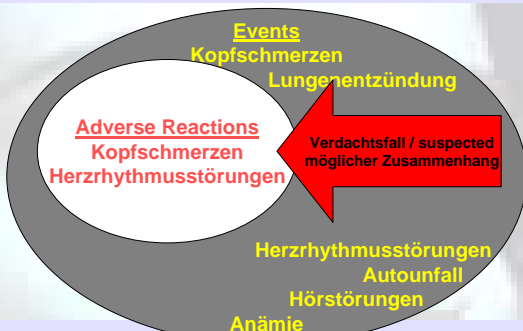
Adverse Reaction



Beurteilung: Prüfer und Sponsor

16

Adverse Reaction



Beurteilung: Prüfer und Sponsor

17

Unexpected

| Deutsch | Englisch |
|--|-----------------------|
| UE (Unerwünschtes Ereignis) | AE (Adverse Event) |
| SUE (schwerwiegendes UE) | SAE (Serious AE) |
| UAW (unerwünschte Arzneimittelwirkung) | AR (Adverse Reaction) |
| unerwartet | unexpected |

„Unerwartete Nebenwirkung ist eine Nebenwirkung, die nach Art oder Schweregrad nicht mit der vorliegenden Information über das Prüfpräparat übereinstimmt.“

Definition: GCP-Verordnung

18

Unexpected

- Symptom nicht in Produktinformationen (Fachinformation, Investigator's brochure) enthalten
- Beurteilung durch Sponsor



19

SUSAR

- Suspected = Verdachtsfall einer
- Unexpected = einer unerwarteten
- Serious = und schwerwiegenden
- Adverse = Neben-
- Reaction = wirkung

SUSAR

20

Alle Begriffe auf einen Blick

| Deutsch | Englisch |
|---|---|
| UE (Unerwünschtes Ereignis) | AE (Adverse Event) |
| SUE (schwerwiegendes UE) | SAE (Serious AE) SAE |
| UAW (unerwünschte Arzneimittelwirkung) | AR (Adverse Reaction) |
| unerwartet | unexpected |
| Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung | SUSAR: Suspected unexpected serious adverse reaction SUSAR |

21

Melde-Chaos

Wer meldet was wie wann an wen...
...und warum?

SUSAR? Jährlicher Bericht?

Ethik-Kommission? Ausnahmen?

Prüfer? Behörden? Frist?

Fax? Verblindete Studien?

Melde-Chaos

**Details zur
Dokumentation und Meldung**

23

Pflichten des Prüfzentrums

24

Wo werden AEs dokumentiert?

- Patientenakte
- CRF
- Falls SAE: zusätzlich SAE-Bogen ausfüllen

25

Dokumentation von AEs: Patientenakte

Patientenakte:
z.B. Eintrag, Arztbrief
Beispiel: Lungenentzündung



26

Dokumentation von AEs: CRF

- **Symptom**
- **Code/Grad**
- **Start / Ende**
- **Maßnahmen**
- **Kausalitätsbewertung Arzt**
- **SAE-Kriterien?**

Beispiel
Pneumonie
Pneumonia, Grad 3
23.-25.04.05
Hospitalisation
possible
Ja

27

SAE-Kriterien erfüllt?

- tödlich oder lebensbedrohend,
- stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich
- bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität
- oder kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler

Zusätzlich: SAE-Bogen ausfüllen

SAE

28

Wer füllt den SAE-Bogen aus?

- Prüfarzt füllt aus und unterschreibt oder
- Assistent/in bereitet vor, Prüfarzt unterschreibt

SAE

29

Wer meldet was wie wann an wen?

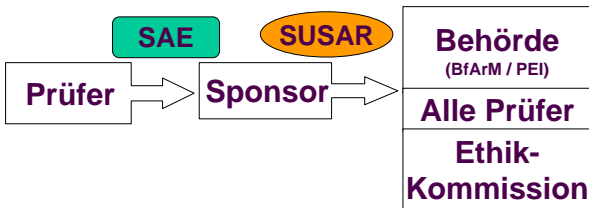
Abhängig von Organisation und Prüfplan
Zu beachten:

- Regelungen im Prüfplan
- Wer ist Sponsor?
Studie mit externem Sponsor oder
Investigator Sponsored Trial?



30

Wer meldet was wie wann an wen?



31

Weiterleitung von SAEs Prüfer an Sponsor

Frist:
Je nach Prüfplan, in der Regel:
SAEs innerhalb von 24 h nach
Bekanntwerden an den Sponsor
senden.



SAE

32

Weiterleitung von SAEs Prüfer an Sponsor

Form:

Siehe Prüfplan, in den
meisten Fällen SAE-
Sendung per FAX



SAE

33

Pflichten des Sponsors

34

Beurteilung Sponsor: Ist das SAE ein SUSAR?

Suspected = Verdachtsfall einer
Unexpected = einer unerwarteten
Serious = und schwerwiegenden
Adverse = Neben-
Reaction = wirkung



Falls SUSAR:
Sponsor meldet an
Behörde, Ethikkommission und alle Prüfer

SUSAR

35

Meldung von SUSARs Sponsor an Behörde

„Neue“ Studien (begonnen nach 06.08.2004):
≤ 7 Tage (tödlich, lebensbedrohlich)
≤ 15 Tage alle anderen SUSARs

Wer meldet an die Behörde?
Sponsor

Adresse Behörde?
Siehe www.bfarm.de bzw. www.pei.de

Wie? Per Fax, Brief oder elektronisch

SUSAR

36

Meldung von SUSARs Sponsor an Ethikkommission

„Neue“ Studien (begonnen nach 06.08.2004):
≤ 7 Tage (tödlich, lebensbedrohlich)
≤ 15 Tage alle anderen SUSARs

Wer meldet an die Ethikkommission?
Sponsor

Wie? Per Fax oder Brief

SUSAR

37

Meldung von SUSARs Sponsor an alle Prüfer

„Neue“ Studien (begonnen nach 06.08.2004):
≤ 7 Tage (tödlich, lebensbedrohlich)
≤ 15 Tage alle anderen SUSARs

Wer meldet an alle Prüfer?
Sponsor

Wie? Per Fax, Brief oder E-Mail

SUSAR

38

Jährlicher Bericht



Für „Neue“ Studien (begonnen nach
06.08.2004):
Jährlichen Bericht über alle SARs und
über die Sicherheit der
Studienteilnehmer an die Behörden
und Ethikkommissionen gemäß
GCP-Verordnung senden

39

„Alte“ und „Neue“ Studien

- „Alte Studien“
Beginn bis 06.08.2004
- „Neue Studien“
Beginn ab 06.08.2004

40

„Alte“ Studien? SUSAR-Meldungen

SUSAR-Meldungen an die Behörden:
„Rechtslücke“

SUSAR-Meldungen an die Ethikkommission:
„alte“ Bedingungen

SUSAR-Meldungen an die Prüfer:
nicht explizit vorgeschrieben

SUSAR

Empfehlungen:

- SUSARs an die Behörden melden
- Prüfer über SUSARs informieren
- „Jährlicher Bericht“ an die Behörden



41

Meldung von AEs Sponsor an Ethikkommission

„Alte“ Studien (begonnen vor 06.08.2004):
„Wenn durch schwerwiegende oder unerwartete
unerwünschte Ereignisse
• die Sicherheit der Studienteilnehmer
• oder die Durchführung der Studie
beeinträchtigt werden könnte.“

Wer meldet an die Ethikkommission?
siehe Prüfplan

Wie? Per Fax oder Brief

42

Melde-Chaos

Wer meldet was wie wann an wen...
...und warum?

SUSAR? Jährlicher Bericht?

Ethik-Kommission? Ausnahmen?

Prüfer? Behörden? Frist?

Fax? Verblindete Studien?

Ausnahmen

In einigen Studien bestehen Ausnahmen bezüglich der AE-Dokumentation und SAE-Weiterleitung, z.B. bei geplanten Operationen, Symptome der Grunderkrankung, begrenzte Beobachtungsdauer

44

Verblindete Studien

SAE-Weiterleitung an den Sponsor wie bei nicht-verblindeten Studien.

Falls SUSAR, muss der Sponsor den Fall entblinden und melden.
Ausnahmen: im Prüfplan festlegen



45

...und warum?



DEUTSCHLAND
<http://www.bmgs.bund.de/>
AMG 14. Novelle
GCP-Verordnung



Arzneimittelgesetz

GCP-Verordnung

EUROPA
<http://pharmacos.eudra.org/>
Clinical Trials Directive
2001/20/EC
Detailed Guidances



Clinical Trials Directive

Detailed guidances

46

...und warum?



- Erfüllen der externen und internen Vorgaben (Gesetze, Verträge, Prüfplan, SOPs)
- Sicherheit für die Patienten und Verantwortlichen

47

Vielen Dank für Ihr Interesse
und viel Erfolg auf Ihrem Weg!



48