

Diese SOP ist im Zusammenhang mit folgenden SOPs zu lesen:
Änderungen gegenüber der letzten Fassung: keine

farbiger Stempel des QMK

1 Zweck und Ziel

Erfassung, Dokumentation, Bewertung und Berichterstattung unerwünschter Ereignisse während einer klinischen Prüfung.

2 Anwendungsbereich

Prüfzentrum bei klinischen Prüfungen

3 Beschreibung

Alle während oder nach einer klinischen Prüfung auftretenden unerwünschten Ereignisse (UEs), einschließlich interkurrenter Erkrankungen müssen erfasst, dokumentiert, bewertet und berichtet werden.

Die Mitteilung muss so erfolgen, dass der Auftraggeber einer klinischen Prüfung seinen Verpflichtungen entsprechend § 29 Abs. 1 Satz 2 AMG nachkommen kann. Danach ist der pharmazeutische Unternehmer anzeigepflichtig für Nebenwirkungen für alle zulassungspflichtigen Arzneimittel. Bei noch nicht zugelassenen Arzneimitteln erfolgt die Anzeige mit dem Zulassungsantrag.

3.1 Erfassung

Die UEs können erfasst werden durch spontane Berichte, durch Erfragung, durch Messungen (Labor, Blutdruck etc.) und durch Beobachtung. Die Verfahren sollen im Prüfplan näher beschrieben sein. Die folgende Darstellung ist auf spontane Berichte und Erfragung beschränkt.

Im Prüfplan ist festzulegen,

- wann die Studienteilnehmer nach UEs befragt werden sollen. Vorgesehen werden kann z.B. eine Befragung nach 1 und 6 Stunden oder zu dem Zeitpunkt, an dem das Konzentrationsmaximum erwartet wird. Bei wiederholter Applikation kann bei den Applikationen befragt werden. Oder bei Blutentnahmen und Untersuchungsterminen. Bei kurzen Studien kann die Befragung am Ende der Studie erfolgen.
- wie die Studienteilnehmer befragt werden. Die Frage kann lauten: "Hat sich etwas in Ihrem Wohlbefinden geändert?" oder "Wie fühlen Sie sich?" Immer sollte zunächst auf eine spontane Antwort gewartet werden. Nur wenn der Studienteilnehmer mit der Frage nichts anzufangen weiß, kann die Frage erläutert werden mit "Haben Sie vielleicht Kopfschmerzen, ist Ihnen schwindelig?". Bevorzugt werden solche Symptome, die bei dem geprüften Arzneimittel gelegentlich vorkommen oder erwartet werden.

Vermieden werden soll suggestives Fragen oder eine Frageintensität, die eine positive/negative Antwort unterstellt.

Sind unzureichende Kenntnisse über unerwünschte Ereignisse vorhanden (ist der Anteil unerwarteter UEs groß), kann eine Befindlichkeitsbefragung durchgeführt werden. Dabei werden Symptome systematisch abgefragt. Man unterscheide dabei offene von strukturierten Fragebögen.

- wer die Befragung durchführt. Genannt werden können die AssistentInnen oder die ÄrztIn. Die befragende Person sollte während der Studie durchaus gewechselt werden, z.B. kann während der Studie die StudienbetreuerIn befragen, am Anfang und am Ende der Arzt.
- wo die Befragung erfolgt. Wenn irgend möglich sollen die Studienteilnehmer individuell befragt werden, da nur die spontanen Äußerungen aufgenommen werden. Kollektive Befragungen führen oft dazu, dass Symptome sympathetisch bei Studienteilnehmern auftreten, die bisher keine Angaben gemacht haben. Beachtet werden muss, dass auf manche Fragen wie z.B. nach Störungen der Potenz nur eine korrekte Antwort erwartet werden kann, wenn die Vertraulichkeit erhalten ist.

- Im Prüfplan sollen die bekannten (also erwarteten) UEs so aufgeführt sein, dass die mit der Betreuung der Studienteilnehmer befassten Personen sie kennen, verstehen und für die Erfassung sensibilisiert sind.
- In dem Merkblatt für die Studienteilnehmer werden die erwarteten UEs ebenfalls genannt, so dass die Studienteilnehmer bereits auf deren Auftreten hingewiesen sind. Weiter erscheint ein Hinweis, dass auch andere, bisher nicht bekannte Nebenwirkungen auftreten können.

3.2 Art des UE

Immer sollte eine Übersetzung der Schilderung des Probanden in die übliche medizinische Sprache erfolgen. Nur wenn der Befragende keine verlässliche Übersetzung anzugeben weiß, kann der von dem Studienteilnehmer benutzte Ausdruck verzeichnet und später übersetzt werden. Immer soll durch Nachfragen sichergestellt werden, dass die Übersetzung das tatsächliche Ereignis korrekt wiedergibt.

Im Prüfplan kann vorgesehen werden, dass das UE nach dem CIOMS-Code der WHO codiert wird.

3.3 Zeitpunkt des Auftretens, Dauer

Angegeben werden soll, in welchem Zeitabschnitt ein UE kontinuierlich oder isoliert bestand. Dafür der Zeitpunkt des Auftretens eingetragen nach der Erinnerung des Studienteilnehmers oder der vom Arzt gemeinsam mit ihm vorgenommenen Rekonstruktion. Nicht gemeint ist der Zeitpunkt der Befragung.

Angegeben werden Datum und eventuell Uhrzeit. Der zeitliche Abstand zur letzten Medikamentengabe soll aus der Dokumentation hervorgehen. Wenn das UE zum Zeitpunkt der Befragung noch besteht, wird "noch andauernd" eingetragen.

Tritt ein UE wiederholt ein, soll das UE mehrfach eingetragen werden. Wenn dasselbe UE kurz hintereinander wiederholt auftritt, soll zusätzlich notiert werden: "intermittierend", "zeitweise" "mehrfach" oder "x-mal".

3.4 Bewertung

3.4.1 Schweregrad

Der Schweregrad des UE wird nach der subjektiven Einschätzung des Studienteilnehmers und der befragenden Person angegeben. Dabei gibt das Empfinden des Studienteilnehmers den Ausschlag. Man bedenke, daß nicht das Symptom, sondern die Wahrnehmung des Symptoms beurteilt wird.

Anders werden solche Symptome zu bewerten sein, die zu keiner Beeinträchtigung des Studienteilnehmers führen wie z.B. Abweichungen in den Laborwerten. Hier wird das Ausmaß der Abweichung beurteilt. Der Schweregrad wird nicht allein nach der Schwere der Beeinträchtigung des Studienteilnehmers, sondern nach der Abweichung aus der Ruhelage zu beurteilen sein.

Folgende Stufen und Codes sollen gebraucht werden:

Code	Bedeutung	Englisch	Kommentar
1	leicht (gering)	mild	behindert das Funktionsniveau des Probanden nicht; Symptom wird aber als lästig empfunden
2	mäßig (mittel)	moderate	Funktionen des Probanden in gewissem Maße beeinträchtigt (unangenehm oder peinlich, gefährdet die Gesundheit nicht)
3	schwer (stark)	severe	Eindeutige Gefährdung der Gesundheit, Schädigung von Funktionen oder Fähigkeiten des Probanden möglich

Bemerkung: eine "schwere UE" (severe adverse event) soll nicht verwechselt werden mit einer "schwerwiegenden UE" (serious adverse event)!

Die Anzahl der Abstufungen kann im Prüfplan auch erweitert werden. Immer aber soll die Abstufung ungerade sein, damit eine Mitte erkennbar ist!

3.4.2 Kausalität

Der Zusammenhang mit der Prüfmedikation soll vom Arzt beurteilt werden. Eine sinnvolle Beurteilung des Zusammenhanges ist aber in den meisten Fällen nicht möglich. Hier kann lediglich gemutmaßt werden aus der Kenntnis der physiologischen oder pharmakologischen Wirkung und den daher zu erwartenden unerwünschten Wirkungen. Im Zweifelsfall sollte immer "möglich" eingetragen werden.

Abgegrenzt werden können solche UEs, die nicht im Zusammenhang stehen, weil z.B. das Prüfmuster noch nicht gegeben worden war oder eine passive Beteiligung an einem Unfall vorliegt.

Nach statistischer Auswertung der klinischen Prüfung oder mehrerer Prüfungen kann etwas über die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhanges mit dem Prüfmuster ausgesagt werden. Solange darüber keine Daten vorliegen, sollen die Ausdrücke "wahrscheinlich" oder "unwahrscheinlich" nicht benutzt werden, weil sie auf Einzelereignisse nicht sinnvoll angewandt werden können.

Folgende UEs kommen in Phase 1 Studien auch unter Placebo mit einer Inzidenzrate von 7,4 % vor:

Kopfschmerz, Müdigkeit, Benommenheit, Schläfrigkeit, Durchfall, Schwindel, Übelkeit, Blähungen, starke Sedierung (4)

Wir benutzen folgende Codierung:

Code Bedeutung

1: *kein* UE steht nicht im (zeitlichen) Zusammenhang mit der Gabe des Prüfmusters. Eine andere Kausalität lässt sich angeben.

2: *möglich* Das UE steht in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe des Prüfmusters oder ist eine mögliche Folge des Allgemeinzustandes des Patienten, seiner Therapie oder anderer Ursachen

3: *sicher* das UE steht im zeitlichen Zusammenhang mit der Medikation, verschwindet nach dem Absetzen und erscheint nach erneuter Exposition

3.4.3 Verlauf

Zu dem Verlauf soll angegeben werden, was aus dem UE geworden ist. Dazu muß der Studienteilnehmer solange beobachtet werden, bis die Symptome abgeklungen und pathologische Laborwerte auf die Ausgangswerte zurückgegangen sind oder bis sich eine anderweitige plausible Erklärung für die beobachteten Veränderungen gefunden hat oder eine weitere Besserung nicht zu erwarten ist.

Wir codieren den Verlauf:

Code Bedeutung

1: verschwand ohne Therapie

2: symptomatische Therapie (Art angeben)

3: fortdauernde Therapie, evtl. Studienabbruch

3.5 Bericht über UE

3.5.1 Allgemein

Alle UEs werden in dem klinischen Bericht an den Sponsor mit den Angaben über die Art des UE, den Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer, die Einschätzung des Schweregrades, die Kausalität und den Verlauf mitgeteilt.

Schwerwiegende UEs werden zusätzlich berichtet.

3.5.2 Bericht über schwerwiegende UEs

Alle "**schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse**", die bei einem Studienteilnehmer während oder nach einer klinischen Prüfung auftreten, müssen - unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird oder nicht - unverzüglich (d.h. innerhalb von 24 - 48 Stunden nach Kenntnisnahme) telefonisch oder per Telefax an den **Leiter der klinischen Prüfung** und an den **klinischen Monitor des Auftraggebers** berichtet werden. Der Bericht soll abgegeben werden, auch wenn noch nicht alle Daten zu dem Ereignis vorliegen.

Die Telefonnummern, unter denen der Leiter klinischer Prüfung und der Monitor zu erreichen sind, müssen im Prüfplan angegeben sein.

Nach dieser Vorabmeldung muß der Prüfer innerhalb von 48 Stunden einen ersten Bericht auf einem Formblatt "**Serious Adverse Event in Clinical Study**", das vom Auftraggeber zur Verfügung gestellt wird, erstellen und diesen per Eilbrief oder Telefax (Original muß auf dem Postweg folgen) an den Leiter der klinischen Prüfung und an den klinischen Monitor des Auftraggebers schicken. Liegt das Formblatt des Auftraggebers nicht vor, wird ein entsprechendes eigenes Formblatt verwendet (siehe 6.1.).

In dem Bericht sind Angaben über die Bezeichnung der verdächtigten Wirksubstanz oder des Arzneimittels, Identifizierung des Patienten durch Initialen, Geburtsdaten oder Alter und Geschlecht, Identifizierung der Datenquellen, die Art des schwerwiegenden UE, die Einschätzung des Schweregrades, den Zeitpunkt des Auftretens, die Dauer oder den Zeitpunkt der Rückbildung, erforderliche therapeutische Maßnahmen und diagnostischen Befunde, den Verlauf des Ereignisses und eine Beurteilung des Kausalzusammenhanges zu machen.

Für das UE werden die Bezeichnungen und Codierungen des Kataloges unerwünschter Arzneimittelwirkungen der WHO, Version 2.0, verwandt.

Der von dem UE betroffenen Proband muß in jedem Fall solange beobachtet werden, bis die Symptome abgeklungen und pathologische Laborwerte auf die Ausgangswerte zurückgegangen sind oder bis sich eine anderweitige plausible Erklärung für die beobachteten Veränderungen gefunden hat, oder eine weitere Besserung nicht zu erwarten ist. Der Prüfarzt muß sicherstellen, daß eine Weiterbeobachtung erfolgt und darüber die Daten dokumentiert und berichtet werden.

Kopien all dieser Berichte werden gegeben an:

1. den Sponsor der klinischen Prüfung
2. die Ethikkommission
3. evtl. an den Versicherer nach AVB/P
4. evtl. Überwachungsbehörde

Alle Berichte werden an den Case Report des Probanden geheftet.

3.5.3 Todesfall

Ein Todesfall gehört in die Kategorie der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Entsprechend sind alle unter Punkt 3.2. genannten Anforderungen zu erfüllen. Zusätzlich ist in jedem Todesfall eine Obduktion anzustreben und ein entsprechender Bericht zur Verfügung zu stellen.

Der Eintritt des Todes als vermutete Folge der klinischen Prüfung muss innerhalb von 48 Stunden der Probandenversicherung angezeigt werden.

Name der Versicherung

Anschrift mit Telefax-Nr.

3.6 Bericht über Studienabbruch

Bricht ein Proband aufgrund des Auftretens unerwünschter Ereignisse die Studie ab, wird ein "Bericht über Studienabbruch" erstellt (Einzelheiten siehe SOP "Studienabbruch im Einzelfall").

4 Dokumentation

4.1 Allgemeines

Jedes genannte UE wird unmittelbar mit den unten beschriebenen Merkmalen in dem dafür vorgesehenen Platz im CRF dokumentiert.

Nicht schwerwiegende UEs werden nur in den dafür vorgesehenen Feldern für "Unerwünschte Ereignisse" im Case Report mit den unten geforderten Angaben dokumentiert.

z.B. Anlage 1

Schwerwiegende UEs werden zusätzlich auf einem Meldebogen gerichtet (siehe unten).

5 Zeitbedarf

6 Hinweise und Anmerkungen_

7 Mitgeltende Unterlagen

- (1) Bekanntmachung über die Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmisbrauch nach § 29 Abs. 1 Satz 2-5 AMG vom 25. Juli 1991
- (2) Empfehlungen zur Ermittlung, Dokumentation, Erfassung und Bewertung unerwünschter Ereignisse im Rahmen der Klinischen Prüfung von Arzneimitteln. Sektion Klinische Pharmakologie der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie, Drug Res. 39, 1294-1300 (1989)
- (3) CIOMS, Katalog unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) einschließlich der deutschen Übersetzung der WHO-Adverse Reaction Terminology, Version 2.0
- (4) EurJClinPharm 42, 389-393 (1992)

8 Zuständigkeiten

Der Leiter der klinischen Prüfung trägt die Verantwortung für die Erfassung, Bewertung und Berichterstattung. Er weist die Prüfarzte und Assistenten entsprechend ein.

Der Auftraggeber muss seiner Anzeigepflicht nachkommen. Dazu muss er die Meldung an den Leiter der Abteilung Klinische Forschung, an den Monitor und/oder an den Stufenplanbeauftragten, adverse event officer, Registration Department weiterleiten.

9 Begriffe

Unerwünschte Ereignisse UE

sind **alle** im Rahmen einer klinischen Prüfung beobachteten Ereignisse wie Befindlichkeitsstörungen, subjektive und objektive Krankheitssymptome (einschließlich Laborveränderungen), interkurrente Krankheiten und Unfälle, **und zwar unabhängig** von einem möglichen ursächlichen Zusammenhang mit der Gabe der Prüfsubstanz.

Unerwünschte Ereignisse werden in "schwerwiegend" und "nicht schwerwiegend" unterteilt.

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Ereignisse, bei denen Gewissheit oder der begründete Verdacht besteht, dass durch sie das Leben bedroht oder die Gesundheit schwer oder dauernd geschädigt wird.

Die also:

- den Tod zur Folge haben
- lebensbedrohlich sind
- eine maligne Erkrankung verursachen
- angeborene Missbildungen hervorrufen
- bleibende Schäden verursachen oder
- einer stationären ärztlichen Behandlung bedürfen.

Nicht schwerwiegende Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse, die sich nicht in eine dieser Kategorien einordnen lassen, gelten als nicht schwerwiegend.

Diese Einteilung ist maßgeblich für das weitere Vorgehen bei Meldung und Dokumentation des betreffenden unerwünschten Ereignisses.

Unerwartetes unerwünschtes Ereignis

Ein unerwünschtes Ereignis, welches bislang noch nicht bekannt ist, mit dem aufgrund des aktuellen Erkenntnisstandes darum bisher nicht gerechnet wurde.

Nebenwirkung

(synonym: unerwünschte Arzneimittelwirkung, UAW, adverse drug reaction ADR): beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftretende unerwünschte Begleiterscheinungen. Nebenwirkungen sind also unerwünschte Ereignisse eines Arzneimittels nach Zulassung.

Bestimmungsgemäßer Gebrauch

die Indikationen, für die das Arzneimittel zugelassen ist; Gebrauch, der wissenschaftlich anerkannten Therapiekriterien genügt; Gebrauch, der bei den Anwendern verbreitet ist und nicht vom Zulassungsinhaber ausgeschlossen ist; der vom Antragsteller vorgesehene Gebrauch.

Schwerwiegende Nebenwirkung

liegt vor, wenn das Leben bedroht oder die Gesundheit schwer und dauernd geschädigt wird.

Verdacht einer Nebenwirkung

liegt vor, wenn das beim Patienten beobachtete unerwünschte Ereignis mit der Gabe des Arzneimittels in zeitlichem Zusammenhang steht und das UE nicht als evident auf andere Weise als durch die Gabe des Arzneimittels verursacht angesehen werden muss.

Wechselwirkung

Beeinflussung der pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Eigenschaften eines Arzneimittels durch gleichzeitige oder nachfolgende Gabe eines anderen Stoffes.

Schädigung der Gesundheit

Das Befinden des Patienten wird nicht nur vorübergehend und geringfügig beeinträchtigt.

Mißbrauch eines Arzneimittels

vorsätzliche Fehlanwendung eines Arzneimittels

Anzeigepflicht

liegt beim Auftraggeber der klinischen Prüfung. Die Entscheidung, ob eine Anzeigepflicht vorliegt, ist allein vom pharmazeutischen Unternehmer zu treffen. Dieser Entscheidung darf durch Auswahl von beobachteten UAW und UE hinsichtlich einer vermutlich nicht vorliegenden Anzeigepflicht nicht vorgegriffen werden.

Kausalzusammenhang

Der Zusammenhang zwischen Prüfmedikation und unerwünschtem Ereignis wird bewertet

kein UE steht sicher nicht im Zusammenhang mit der Prüfung

unwahrscheinlich der zeitliche Zusammenhang zwischen Medikation und UE und die Art des UE schließt einen kausalen Zusammenhang aus

möglich das UE steht in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Medikation oder ist eine mögliche Folge des Allgemeinzustandes des Patienten und seiner Therapie

wahrscheinlich das UE steht im zeitlichen Zusammenhang mit der Medikation, verschwindet mit Absetzen der Medikation und ist nicht aufgrund des bekannten Krankheitsbildes des Patienten erklärbar

sicher das UE steht im zeitlichen Zusammenhang mit der Medikation, verschwindet nach Absetzen und erscheint nach Wiederaufnahme der Medikation.

10 Anlagen

Anlage 1 Berichtsabschnitt im Case Report Bogen

Anlage 2 Formblatt für Meldung unerwünschter Ereignisse

Anlage 3: Textvorschlag für Prüfplan

Das Original der SOP ist bei dem QM-Koordinator archiviert. Unter F:\QMH\IQ\KLIFO\CRO\ORG20.DOC in der EDV abgelegt. Die SOP wird im 2-Jahres-Intervall - bei Bedarf vorher - überprüft. Eingezogene Versionen der SOP sind für 10 Jahre zu archivieren. Änderungsvorschläge sind schriftlich an den Autor oder an den QM-Koordinator zu richten.

Diese SOP wurde heute in das Verzeichnis der Standard-Arbeitsanweisungen aufgenommen und ist damit gültig.

Freigabevermerk: Hamburg, 16.6.1996

(Autor)

(Geschäftsführer)

(QM-Koordinator)

Verteiler

Original: QM-Koordinator

Kopie: GF, weitere Abteilungen: