

Anlage 3 REP/02

Textbaustein für den Prüfplan:

A. UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Während der Studie werden die Probanden (*wann? Zeitpunkte angeben!*) beobachtet und nach Veränderungen in ihrer Befindlichkeit befragt. Die Art der Erfragung, der Dokumentation und Berichterstattung werden im folgenden beschrieben.

5.8.1 Definitionen

Als "Unerwünschte Ereignisse UEs" werden alle Veränderungen der Befindlichkeit, subjektive und objektive Krankheits-symptome, Veränderungen in den Laborwerten, interkurrente Erkrankungen und Unfälle während der klinischen Prüfung (auch in medikationsfreien Vor- und Nachperioden, unter Placebo, bei einer Vergleichsgruppe unter medikamentöser oder nichtmedikamentöser Therapie) beschrieben und zwar unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Gabe der Prüfmedikation.

Als "schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sUE" werden solche UEs bezeichnet, die

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

Als "erwartet" wird ein UE dann bezeichnet, wenn das Auftreten solcher Ereignisse bereits mit der Gabe der Prüfmedikation in Verbindung gebracht wurde oder aus Analogieschlüssen oder theoretischen Überlegungen aufgrund toxikologischer, pharmakologischer und/oder anderen klinischen Befunden ein solches Auftreten erwartet werden kann. Mit welchen UEs gerechnet wird, geht aus der Einleitung des Prüfplanes hervor.

Als "unerwartet" werden UEs dann bezeichnet, wenn ein Zusammenhang mit der Prüfmedikation sicher oder wahrscheinlich ist, ein Verbindung mit der Prüfmedikation bisher jedoch nicht hergestellt wurde. Dazu werden auch unerwartet starke Ausprägungen der Wirkung selbst gezählt.

5.8.2 Klassifikation

Jedes UE wird nach Schweregrad und möglichem Zusammenhang mit der Prüfmedikation beurteilt.

5.8.2.1 Schweregrad

Der Schweregrad wird beurteilt nach der Ausprägung der Störung selbst und dem Grad der Abweichung aus der Ruhelage, nicht allein nach der Schwere der Beeinträchtigung des Studienteilnehmers.

Folgende Stufen und Codes werden gebraucht:

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

5.8.2.2 Zusammenhang mit der Prüfmedikation

Über einen Zusammenhang mit der Prüfmedikation gibt der Arzt eine vorläufige Beurteilung nach persönlichem Urteil ab.

Code	Bedeutung	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

5.8.3 Dokumentation

Jedes UE wird mit Angabe folgender Daten im Case Report dokumentiert:

- Beschreibung des Ereignisses in einem Ausdruck des CIOMS-Code der WHO

- Zeitpunkt des Auftretens im Studienverlauf und Abstand von der Gabe der Prüfmedikation
- Zeitpunkt des Verschwindens des Ereignisses mit Dauer
- Angabe, ob intermittierend oder kontinuierliches Bestehen
- Angabe des Schweregrades
- Beurteilung des Zusammenhanges mit der Prüfmedikation
- Verweis auf weitere Daten zur Beurteilung des Verlaufes und des Zusammenhanges

Alle Ergebnisse diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen, evtl. auch Ergebnisse einer Reexposition, werden in einem gesondert zu erstellenden Bericht zusammengefaßt.

Bei schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen sind alle Angaben zu sammeln, die für die Erstellung eines Berichtes erforderlich sind.

5.8.4 Berichterstattung

Alle UEs werden in dem dafür vorgesehenen Feld des Case Reports eingetragen und mit dem klinischen Bericht tabellarisch berichtet.

Für jedes schwerwiegende UE wird zusätzlich von dem Leiter der Klinischen Prüfung ein Bericht erstattet auf dem Formular: "Bericht über ein schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis". Der Bericht muß innerhalb von 48 Stunden nach dem Bekanntwerden schriftlich erstattet werden an

(Adressen)

Die für die Studie befragte Ethik-Kommission erhält ebenfalls einen Bericht.

Der Leiter klinischer Prüfung muß entscheiden, ob ein Bericht an die Probandenversicherung gegeben werden soll.

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.**

Der Prüfarzt soll nach eigenem Ermessen zusätzliche Untersuchungen zur Klärung eventueller Zusammenhänge durchführen und bei Bedarf einen Spezialisten hinzuziehen. Alle Daten, die einer Klärung des Zusammenhanges zwischen UE und Prüfmedikation zweckdienlich sein können, sind zu sammeln und zu dokumentieren. Die betroffenen Probanden werden weiter beobachtet, bis alle klinischen und Labor-Parameter wieder die Ausgangswerte erreicht haben oder die Veränderungen eine weitere Besserung nicht erwarten lassen. Die Kosten übernimmt - soweit nicht die Probandenversicherung dafür aufkommen muß - der Sponsor.

Wenn der Proband wegen eines UEs aus der Studie ausscheidet, ist ein "Bericht zum Studienabbruch eines Probanden" zu erstellen.