

# Safety Management in IITs

Was ist wichtig für Prüfer und für Studienleiter?

N. Gökbuget  
Goethe Universität  
Frankfurt



GCP-Fortbildung  
Heidelberg, 2. Februar 2009

# Safety-Management: Begriffsbestimmung

**Personeller und logistischer Apparat, der für die Erfüllung der regulatorischen Vorgaben für die Pharmakovigilanz in klinischen Studien benötigt wird.**

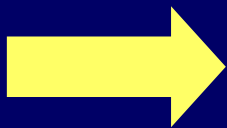
## **Pharmakovigilanz**

Laufende und systematische Überwachung der Sicherheit eines Fertigarzneimittels mit dem Ziel, dessen unerwünschte Wirkungen zu entdecken, zu beurteilen und zu verstehen, um entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung ergreifen zu können.

- **Überwachung zur Sicherheit / Schutz der Patienten**
- **Sammlung / Bewertung von Arzneimittelrisiken**
- **Erfüllung gesetzlicher Meldepflichten**
- **Erweiterung der Fach-/ Gebrauchsinformation**

# Gesetzliche Grundlagen

- **Clinical Trial Directive 2001/20/EG**
- **Directive 2001/83/EC**
- **AMG nach der 12. Novelle §63b, §4**
- **GCP-V §12 (4-7), §13 (1-7) sowie §3, §6, §11, §14**
- **Detailed Guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use (April 2004) ENTR/CT3**
- **4. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmisbrauch nach § 63b AMG (Zulassungsinhaber)**
- **.....**



**Link und Download-Bereich:**  
**[www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)**  
→ Studieninfrastruktur

# Ärztliche Berufsordnung

---

**Ärzte und Ärztinnen sind verpflichtet  
die ihnen aus ihrer ärztlichen Tätigkeit  
bekanntwerdenden unerwünschten  
Arzneimittelwirkungen der  
Arzneimittelkommission der deutschen  
Ärzteschaft mitzuteilen**

# Neuerungen für das Safety-Management nach der 12.AMG-Novelle

- Erweiterung des AMG-Geltungsbereichs auf Investigator-initiierte, akademische Studien mit zugelassenen Medikamenten
- Durchführungsbestimmungen – auch bzgl. Pharmakovigilanz – entsprechen denen von Zulassungsstudien
- Neue Begrifflichkeiten:
  - Sponsorfunktion:**  
= Gesamtverantwortung für die Studie
  - SUSAR:**  
= Unerwartetes SAE mit erweiterten Meldepflichten und engen Meldefristen

# Grundlagen und Definitionen zum Safety-Management

## I. Definition unerwünschter Ereignisse

- Formen von AEs
- Beispiele
- Beurteilungsschema

## II. Klassifikation unerwünschte Ereignisse

- CTC

## III. Kausalitätsbewertung

- Varianten
- Beispiele

# Formen unerwünschter Ereignisse

Basisfragen:

- Zusammenhang
- Schweregrad
- Bekanntheit

<b>AE</b>	<b>Adverse Event</b>	<b>unerwünschtes Ereignis</b>
<b>SAE</b>	<b>Serious Adverse Event</b>	<b>schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</b>
<b>AR</b>	<b>Adverse Reaction</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<b>SAR</b>	<b>Serious Adverse Reaction</b>	<b>schwerwiegende Nebenwirkung</b>
<b>SUSAR</b>	<b>Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction</b>	<b>Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung</b>

# Formen unerwünschter Ereignisse - I

## Zusammenhang?

### Adverse Event (AE)

- Schädliches Ereignis, das Patienten widerfährt, denen ein Prüfpräparat verabreicht wurde
- Möglicher Zusammenhang mit dieser Behandlung bleibt offen

### Adverse Reaction (AR)

- Definition AMG §4 (13):  
... bei bestimmungsgemäßigem Gebrauch e. AM auftretende schädliche unbeabsichtigte Reaktion
- Definition GCP-V §3 (7):  
... jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung.



„reaction“ impliziert Kausalität

# Formen unerwünschter Ereignisse – II

## Schweregrad?

### Serious Adverse Event (SAE)

- Tödlich o. lebensbedrohend
- Stationäre Behandlung o. deren Verlängerung
- Bleibende o. schwerwiegende Behinderung / Invalidität
- Kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler  
oder
- Medically significant



Kausalität  
offen

### Serious Adverse Reaction (SAR)

- Gleiche Kriterien



Kausalität  
mind.  
möglich

# Formen unerwünschter Ereignisse - III

## Bekanntheit?

### **Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)**

SAR, deren

- Art
- Schweregrad
- Ergebnis

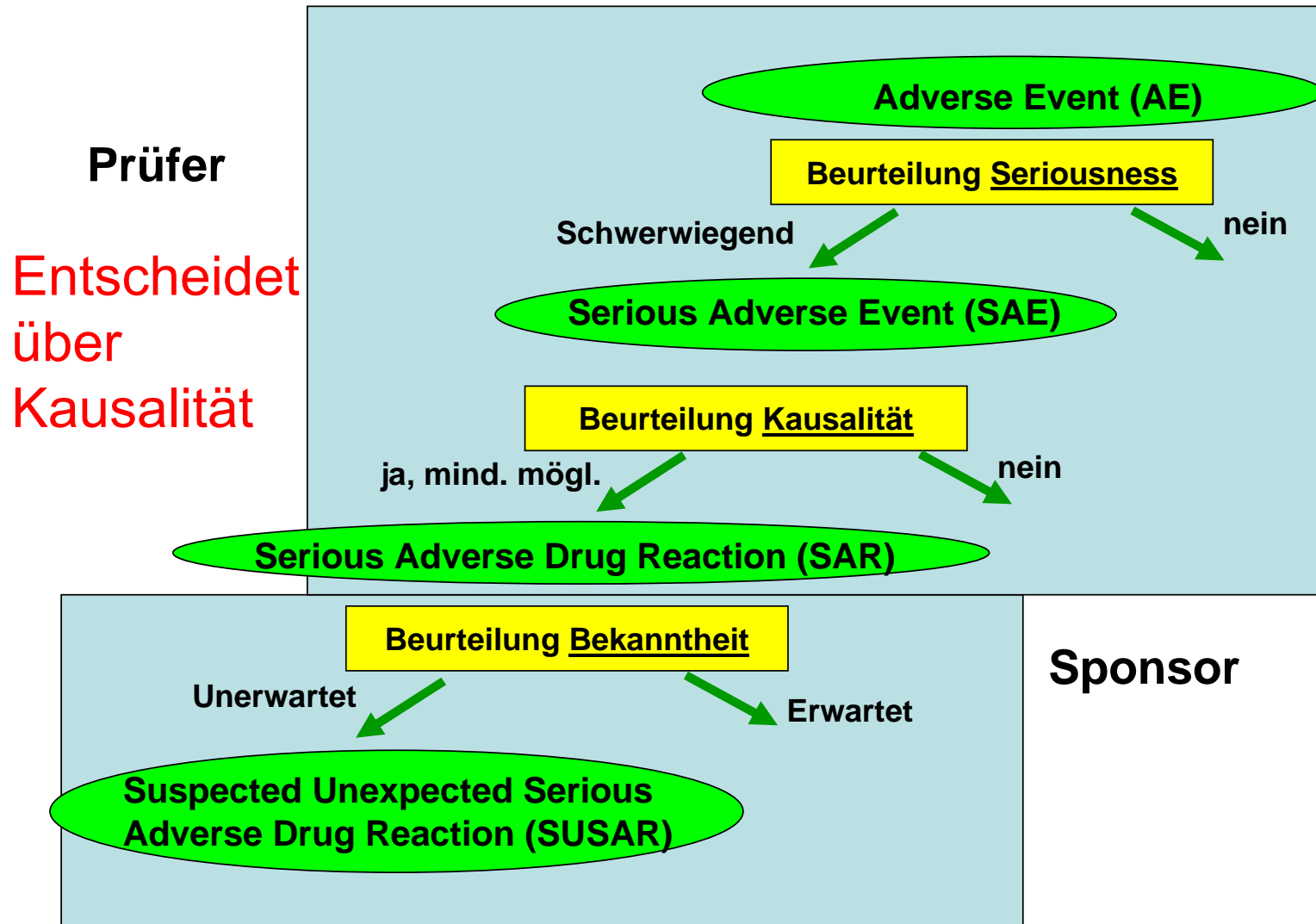
nicht mit vorliegender Information übereinstimmt

d.h.

Nicht zugelassene Prüfpräparate: Investigator Brochure

Zugelassene Präparate: Fachinformation

# Beurteilungsschema



Quelle:TMF e.V.

# AEs: Klassifikation nach CTC

Grad 1: Mild AE (gering)

Grad 2: Moderate AE (mäßig)

Grad 3: Severe AE (schwer)

Grad 4: Life-threatening or disabling AE (lebensbedrohlich)

Grad 5: Death related to AE (tödlich)

## Quellen

<http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>

(CTCAE) (PDF) (Publish Date August 9, 2006)

Kriterienkatalog: PDF-Dokument mit allen AEs für onkologische Studien

[CTC/CTCAE Dictionary and Index](http://safetyprofiler-ctep.nci.nih.gov/CTC/CTC.aspx) (<http://safetyprofiler-ctep.nci.nih.gov/CTC/CTC.aspx>)

Web-basiertes Tool, um eine standardisierte Beschreibung für ein AE zu finden.

Responsible Adverse Event (AE) Reporting: Finding Appropriate AE Terms

([http://ctep.cancer.gov/forms/resp\\_AE\\_rpt.ppt](http://ctep.cancer.gov/forms/resp_AE_rpt.ppt))

Diese PowerPoint-Präsentation schafft einen Überblick über die Entwicklung von CTCAE und beschreibt benutzerfreundlich die Verwendung der bereitgestellten Tools.

[CTCAE v3.0 Frequently Asked Questions](https://webapps.ctep.nci.nih.gov/webobjs/ctc/webhelpfaq/Welcome_to_CTCAE.htm) (Updated June 30, 2006)

([https://webapps.ctep.nci.nih.gov/webobjs/ctc/webhelpfaq/Welcome\\_to\\_CTCAE.htm](https://webapps.ctep.nci.nih.gov/webobjs/ctc/webhelpfaq/Welcome_to_CTCAE.htm))

Antworten zu Fragen bezüglich der CTCAE und in diesem Zusammenhang der MedDRA-Codierung

# AEs: Kausalitätsbewertung nach WHO

## Suspected Reaction

1 Related/  
Gesichert

- Zeitlicher Zusammenhang
- Nicht anderweitig erklärbar
- Bekanntes od. erklärbares Muster
- Plausible Reaktion auf Absetzen
- ggf. Re-expositionsverfahren

2 Probably/  
Wahrscheinlich

- Zeitlicher Zusammenhang
- Bekanntes od. erklärbares Muster
- Wahrscheinlich nicht anderweitig erklärbar
- Plausible Reaktion auf Absetzen

3 Possibly/Möglich

- Zeitlicher Zusammenhang
- Bekanntes od. erklärbares Muster
- Auch anderweitig erklärbar
- Information über Reaktion beim Absetzen fehlen

4 Unlikely/  
Unwahrscheinlich

- Zeitpunkt macht Zusammenhang unwahrscheinlich
- Anderweitig erklärbar

5 Unclassified/  
Unklassifiziert

- Zeitlicher Zusammenhang gegeben
- Informationen fehlen noch oder sind noch nicht beurteilt

6 Unassessable/  
Nicht beurteilbar

- Beurteilung nicht möglich, da nur unvollständige bzw. widersprüchliche Information

# AEs: Kausalitätsbewertung nach CIOMS

---

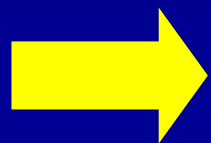
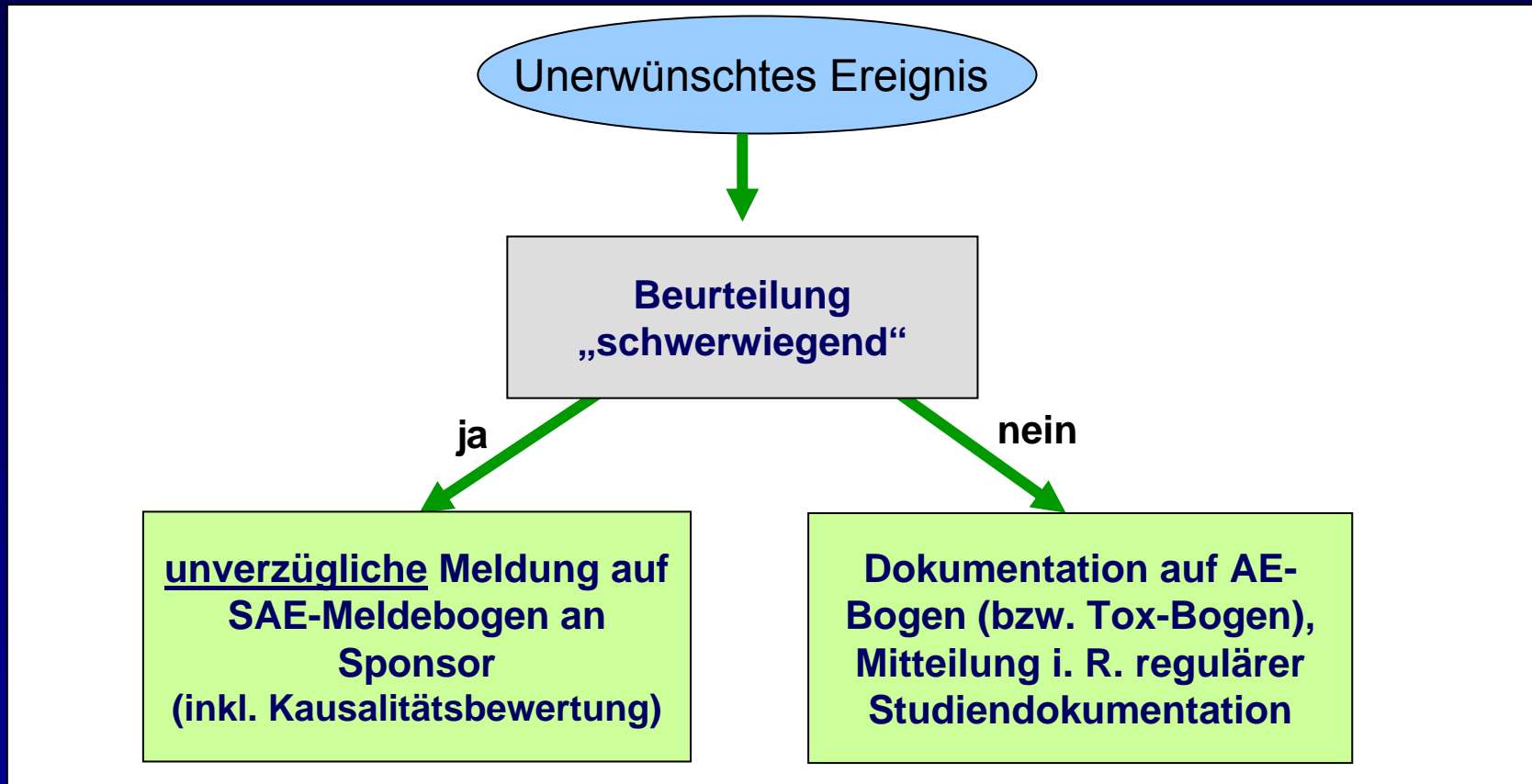
## **„Related“**

There is a reasonable/plausible possibility that the AE may have been caused by the drug  
**= eher ein Zusammenhang**

## **„Not related“**

No causal relationship exists between the study drug and the event, but an obvious alternative cause exists, e.g. the subject's underlying medical condition or concomitant therapy”  
**= eher kein Zusammenhang**

# Meldepflichten Prüfärzte



**Prüfer hat Sponsor unverzüglich über das Auftreten eines SAE zu unterrichten**

# Verantwortungsbereich der Prüfarzte

---

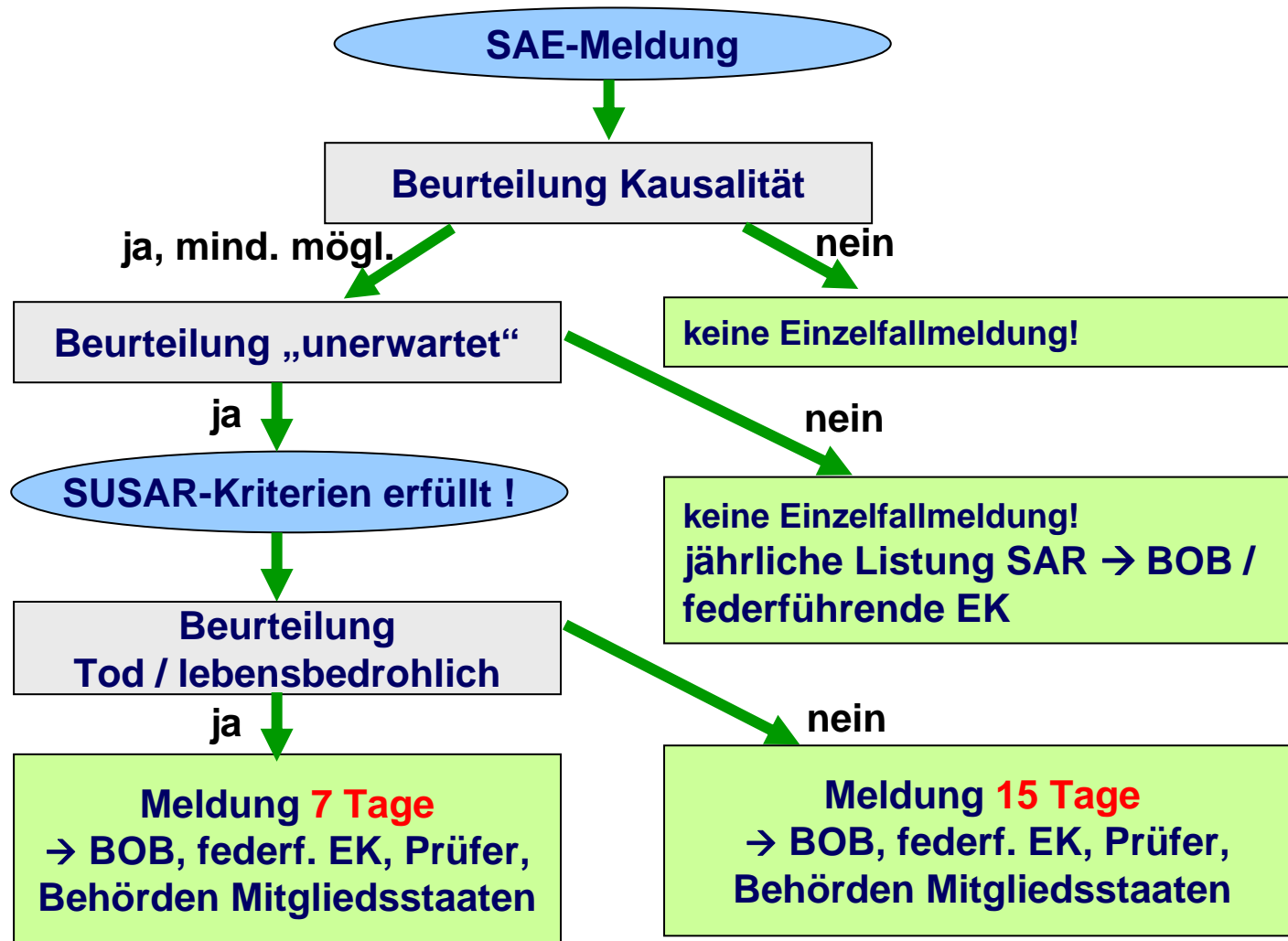
- Dokumentationspflichten (Akte!, Dokumentationsbögen)
  - Bewertung von AEs/SAEs, Follow-ups
  - Beantwortung von Queries
  - Einhaltung der Meldefristen
  - Mitteilungs- und Auskunftspflichten
- Investigator Site File
  - Archivierung
  - Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung:
  - Prüfplankonforme Durchführung der Studie
  - Monitoring und Audits zulassen
-

# Verantwortungsbereich des Sponsors (Safety)

---

- Studienprotokoll /Definition von AEs, SAEs, Zeitfenster  
Bewertung von AE- und SAE-Bögen
  - Datenbankerfassung und Codierung der Safety-Daten
  - Queries
  - **Meldepflichten**
  - Zwischenauswertungen
  - Nutzen-Risiko-Bewertung
  - Krisenmanagement bei Anzeichen für Studienabbruch
  - **Data Monitoring Board**
  - **Qualitätskontrolle und -sicherheit = Safety Desk**
  - **Jahresberichte und weitere Berichtspflichten!**
-

# Bewertungs- und Meldepflichten Sponsor



# Meldepflichten Sponsor: Sonstiger Sachverhalt

- ... der Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung
- erfordert:

- Einzelfallbericht erwarteter SAR mit unerwartetem Ausgang
- klinisch relevante Häufung erwarteter SAR
- SUSAR nach Beendigung individueller Behandlung
- Beeinträchtigung der Sicherheit

Meldung innerhalb von **15 Tagen** an BOB, federf. EK,  
Behörden der beteiligten Mitgliedsstaaten

# Data Monitoring Committee - I

## Zusammensetzung:

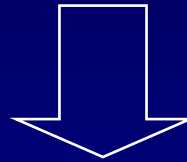
- Multidisziplinär (Kliniker, Biometriker, Ethik, etc.)
- Mindestens 3 Mitglieder
  - unabhängig
  - 1 Mitglied mit Vorerfahrung in DMC
  - Keine parallele Beteiligung in anderem DMC (gleiche Indikation) oder
  - Darlegung einer solchen weiteren Beteiligung

## Notwendige Logistik:

- Regelung zur Geheimhaltung
- Arbeitsweise schriftlich fixieren
- Verträge
- Meetings oder Telefonkonferenzen
- Bereitstellung der Daten

# Data Monitoring Committee - II

Kern-Aufgabe:  
Wahrung der Patientensicherheit und der Validität der Daten



1. Beurteilung Sicherheit und
2. Wirksamkeit der Studientherapie
3. Fortschritt der Studie
4. Beurteilung der Ereignisse
  1. AE, AR, SAE, SAR
  2. SUSAR
  3. Todesfälle
5. Therapiewechsel/Therapieversagen
6. ...

## Empfehlung zur

- Fortführung
- Modifikation oder
- Studienabbruch

# Safety Desk: SAE-Bewertungsbogen

## Essentielle Fragen

- ▶ Korrekte und vollständige Meldung
- ▶ S-Kriterium?
- ▶ Zusammenhangsverdacht?
- ▶ Erwartet?
- ▶ Tödlich?
- ▶ Risiko-/Nutzen-Bewertung

### SAE-Assessment: Evaluation von gemeldeten SAEs (Erstmeldung)

#### 1. Patientendaten

Intake		Geburtsdatum		Studien-Code	EudraCT-Nr.	Zeitraum-Nr.:
Vor- Nachname	Tag	Monat	Jahr			
☐ Erstmeldung			☐ Folgemeldung		SAE Eingang:	
					Tag	Monat
					Jahr	

Diagnose: eine  mehrere

Vermutliche Hauptdiagnose: \_\_\_\_\_

Überprüfung der Hauptdiagnose erwünscht: ja  nein

Weitere SAE-Bögen angefordert? ja  nein

Weitere Unterlagen angefordert: ja  nein

Dokumentation/CRFs ja

Arztbrief: ja

ja

ende Unterlagen (siehe auch SAE-Query):  
erweiterte, diagnostik, Dauer, vorwarte, Therapie, Verlauf

Therapiert von: \_\_\_\_\_ bis: \_\_\_\_\_

4. Kausalzusammenhang/ Prüfarzt:

gesichert  unwahrscheinlich  wahrscheinlich unklassifiziert  möglich kein Zusammenhang

5. Kausalzusammenhang/ Sponsor:

gesichert  unwahrscheinlich  wahrscheinlich unklassifiziert  möglich kein Zusammenhang

6. Wenn Kausalzusammenhang gesichert, wahrscheinlich oder möglich, Prüfung ob es sich um eine bekannte Nebenwirkung des Medikaments handelt:

SAE (gemäß Protokoll) ja  nein

SAR ja  nein

Erwartet, mit unerwartetem Ausgang ja  nein

SUSAR ja  nein

Bei SAR oder SUSAR

Wird der Zulassungsinhaber kontaktiert? ja  nein

Welcher: \_\_\_\_\_

Ansprechpartner: \_\_\_\_\_

Weiteres Procedere durch Firma: \_\_\_\_\_

7. Andere mögliche Ursachen für das SAE

\_\_\_\_\_

8. Auswirkung auf die Sicherheit der Studienteilnehmer/ Durchführung der Studie

Hat das SAE Auswirkung auf die Durchführung der Studie ja  nein

9. Anzeige bei der Bundesoberbehörde

Entfällt, da kein SUSAR vorliegt:

Entfällt nicht, da SUSAR vorliegt

Entfällt vorerst, da SAE durch das DSMB bewertet wird

10. Bewertung durch DSMB

Anlage B2 des Manuals Safety der AG Studienzentralen des Kompetenznetzes Leukämien:  
Muster für SAE-Assessment sheet  
Version vom: 26.09.2008

Seite 2 von 3

10. Bewertung durch DSMB

N.A.

Am: Tag Monat Jahr

Es liegt ein SUSAR vor

Es liegt kein SUSAR vor

11. Fax an die Bundesoberbehörde

N.A.

Fax an	Datum	Wer [Kürzel]
BOB am:	Tag Monat Jahr	
BEK am:	Tag Monat Jahr	

12. Zuordnung Organsystem (CTCAE v.3.0)

Im Falle von SAR oder SUSAR

Kategorie	Ja/Nein	Kategorie	Ja/Nein	Kategorie	Ja/Nein
Allergy/Immunology	<input type="checkbox"/>	Growth and development	<input type="checkbox"/>	Pulmonary/upper respiratory	<input type="checkbox"/>
Auditory/Ear	<input type="checkbox"/>	Hemorrhage/ Bleeding	<input type="checkbox"/>	Renal/genitourinary	<input type="checkbox"/>
Blood/Bone Marrow	<input type="checkbox"/>	Hepatobiliary/ Pancreas	<input type="checkbox"/>	Secondary malignancy	<input type="checkbox"/>
Cardiac Arrhythmia	<input type="checkbox"/>	Infection	<input type="checkbox"/>	Sexual reproductive function	<input type="checkbox"/>
Cardiac general	<input type="checkbox"/>	Lymphatic	<input type="checkbox"/>	Surgery/ Intraoperative injury	<input type="checkbox"/>
Coagulation	<input type="checkbox"/>	Metabolic/ Laboratory	<input type="checkbox"/>	Syndromes	<input type="checkbox"/>
Constitutional symptoms	<input type="checkbox"/>	Musculoskeletal/Soft tissue	<input type="checkbox"/>	Vascular	<input type="checkbox"/>
Death	<input type="checkbox"/>	Neurology	<input type="checkbox"/>		
Dermatology/skin	<input type="checkbox"/>	Ocular/Visual	<input type="checkbox"/>		
Endocrine	<input type="checkbox"/>				

Datum: \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_

Anlage B2 des Manuals Safety der AG Studienzentralen des Kompetenznetzes Leukämien:  
Muster für SAE-Assessment sheet  
Version vom: 26.09.2008

Seite 3 von 3

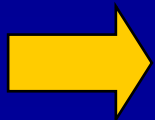
# Lösungsansätze für Safety-Management in IITs

## Studienleiter

1. Definition der Prüfsubstanz
2. Einschränkung der AE-Dokumentation
3. Einschränkung der Definition von SAEs
4. Stärkung des DMC
5. MAH einbeziehen

## Studienklinik

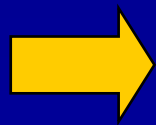
- Logistik am Zentrum



**Optimierung von Verfahrensweisen  
Berücksichtigung der gesetzlichen Grundlagen und  
Patientenschutz**

# Am Zentrum: Optimierung der Logistik

- AE und SAE-Definition einzelner Studien bekanntmachen / beachten
- CTC bereitstellen z.B. Links auf Stations-PCs
- Formulare für AE-Erfassung in Patientenakte
- Wöchentliche zeitnahe AE-Dokumentation
- Cave: Angaben müssen in der Akte stehen oder in einem Zusatzblatt, das vom Arzt signiert ist
- Laborwerte abzeichnen; pathologische Werte markieren
- Regelmäßige Fortbildung des Studienpersonals



- **Mehr Sicherheit im Umgang mit AEs**
- **Weniger unvollständige und falsche Bögen d.h. weniger Queries**

# Danksagung

- AG Studienzentralen im KN Leukämien

- AMLCG: Dr. Utz Krug, Birgit Mayerhoffer
- AMLSG: Dr. Richard Schlenk
- CML: Dr. Schrotz-King, Cornelia Willersinn
- GMALL: Kristina Ihrig, Dipl.-Biol.(Projektkoordination), Regina Koy-Redemann, Regina Reutzel
- MDS: Dr. Aristoteles Giagounidis, Vera Lohrbacher
- OSHO-AML: Sandra Otto
- SAL: Prof. Markus Schaich, Silke Soucek



- AG Studienmanagement der TMF e.V.

- GMALL-Studiengruppe

- Mitarbeiterinnen der GMALL-Studienzentrale

