

AMG und GCP-V:

AEs und SAEs -

**Praktische Umsetzung der
Regularien**

durch den Prüfarzt

§

- Gesetzliche Grundlagen

▼
P

- Prüferaufgaben

▼
AE

- Definitionen unerwünschter Ereignisse

▼
R

- Kausalitätsbewertungen

▼
M

- Meldefristen-/wege

▼
Praxis

- Praktische Hinweise

Gesetzliche Grundlagen

§

- International Commission on Harmonisation:
Good Clinical Practice, 1997 (ICH-GCP) (bes. Kap. 4., 4.11)
- Clinical Trial-Directive (CT-Directive; 2001/20/EC)
- Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports (ENTR/CT 3, 2006)
- **Communication from the Commission —
Detailed guidance on the collection,
verification and presentation of adverse event/reaction reports
arising from clinical trials on medicinal products for human use
(‘CT-3’) (2011/C 172/01)**

Gesetzliche Grundlagen

§

- Arzneimittelgesetz (AMG), geändert mWv 26.10.2012 (bes. §§4, 40-42a, 67, 95-97)
- „Good Clinical Practice“-Verordnung (GCP-V), 2012 (bes. §§3, 7,10,**12**)
- 6. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmissbrauch (BfArM/PEI; 2010)
- Deklaration von Helsinki (2008)
- Muster-Berufsordnung für Ärzte (M-BO) (2011)

Prüferaufgaben: ICH-GCP

P

Prüfplankonforme Durchführung der klinischen Prüfung

P

Prüfplankonforme Durchführung der klinischen Prüfung

- Bewertung von AEs/SAEs, Follow-ups
- Beantwortung von Queries (=Rückfragen des DM oder Monitors)
- Einhaltung der Meldefristen
- Auskunftspflichten (z.B. bei Todesfällen (EKs, BOB, Sponsor))
- Dokumentationspflichten (Akte!, Dokumentationsbögen)
- Investigator Site File, Archivierung
- Qualitätskontrolle/-sicherung: Monitoring und Inspektionen zulassen

Definitionen unerwünschter Ereignisse: AMG und GCP-V

AE

Es folgen:

- Formen von AEs
- Klassifikationen von AEs
- Beurteilungsschema

Formen unerwünschter Ereignisse

Adverse Event (AE)

- Nachteiliges Ereignis, das Patienten widerfährt, denen ein Prüfpräparat verabreicht wurde.
- auffälliger klinisch-diagnostischer Befund
- Möglicher Zusammenhang mit der Behandlung nicht relevant

(GCP-V, §3 (6))

✓ **Unerwünscht und nachteilig**

Unerwartet? - Irrelevant

Zusammenhang? - Irrelevant

Formen unerwünschter Ereignisse

Adverse Event (AE)

- Nachteiliges Ereignis, das Patienten widerfährt, denen ein Prüfpräparat verabreicht wurde.
- auffälliger klinisch-diagnostischer Befund
- Möglicher Zusammenhang mit der Behandlung nicht relevant

(GCP-V, §3 (6))

Adverse Reaction (AR)

... schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel...

(AMG §4 (13))

... jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung.

(GCP-V §3 (7))

Formen unerwünschter Ereignisse - Fazit AE

AE

Merke 1:

Ein AE ist im Grunde jedes **unerwünschte** Ereignis – einschließlich klinisch signifikanter Befunde/Laborwerte.

Merke 2:

Ein AR ist ein AE, wenn ein Zusammenhang mit der Prüfmedikation möglich* ist.

* Siehe auch Erläuterungen zum „Zusammenhang“

Formen unerwünschter Ereignisse

Serious Adverse Event (SAE)

- Lebensbedrohend zum Zeitpunkt des Ereignisses
- tödlich
- ungeplante stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stat. Behandlung
- Bleibende oder schwerwiegende Behinderung/Invalidität
- Kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler

(GCP-V § 3 (8))



**Kausalität
offen**

Formen unerwünschter Ereignisse

Serious Adverse Event (SAE)

- Lebensbedrohend zum Zeitpunkt des Ereignisses
- tödlich
- ungeplante stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stat. Behandlung
- Bleibende oder schwerwiegende Behinderung/Invalidität
- Kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler
- Anderes, medizinisch-signifikant

(GCP-V § 3 (8), ENTR/CT 3, Annex 1)



**Kausalität
offen**

Formen unerwünschter Ereignisse

Serious Adverse Event (SAE)

- Lebensbedrohend zum Zeitpunkt des Ereignisses
- tödlich
- ungeplante stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stat. Behandlung
- Bleibende oder schwerwiegende Behinderung/Invalidität
- Kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler
- Anderes, medizinisch-signifikant



**Kausalität
offen**

Serious Adverse Reaction (SAR)

- Gleiche Kriterien wie SAE



**Kausalität
mind. möglich**

Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)

Unerwartetes SAR, dessen

- Art
- Ausmaß
- Ausgang

nicht mit der vorliegenden Information* zum Prüfpräparat übereinstimmt.

*d.h.

- Nicht zugelassene Prüfpräparate: Investigator Brochure
- Zugelassene Präparate: Fachinformation

(AMG, §4 (13))

Klassifikation unerwünschter Ereignisse

AE

Schweregrade nach CTCAE:

- 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)

Klassifikation unerwünschter Ereignisse

AE

Merke:

Ereignisse, die einem erhöhten Schweregrad entsprechen sind, müssen nicht unbedingt „serious“ sein!

Definition SAE trifft zu, wenn das Ereignis

- ✓ **unerwünscht** und
- ✓ **schwerwiegend**

ist.

Studienspezifische AE-Definition

AE

Im Prüfplan können Einschränkungen zu AE formuliert werden, wenn sie begründet sind.

Studienspezifische AE-Definition

AE

Beispiele:

→ **Art von Ereignissen:**

Keine Meldung von hämatologischen AEs

→ **Klassifikation der Schwere:**

Meldung von Ereignissen mit höheren Schweregraden, z.B.
Grad III-IV

Studienspezifische SAE-Definition

AE

Im Prüfplan können Einschränkungen zu SAE formuliert werden, wenn sie begründet sind.

Studienspezifische SAE-Definition

AE

Beispiele:

- ➔ **Progress oder Rezidiv der Grunderkrankung:**
stationäre Aufnahme, lebensbedrohliche oder tödliche Ereignisse
- ➔ **Geplante oder absehbare stationäre Aufenthalte:**
Geplante Aufnahme bei Zytopenien oder erwartete Aufnahmen

Studienspezifische SAE-Definition - Fazit

AE

Merke:

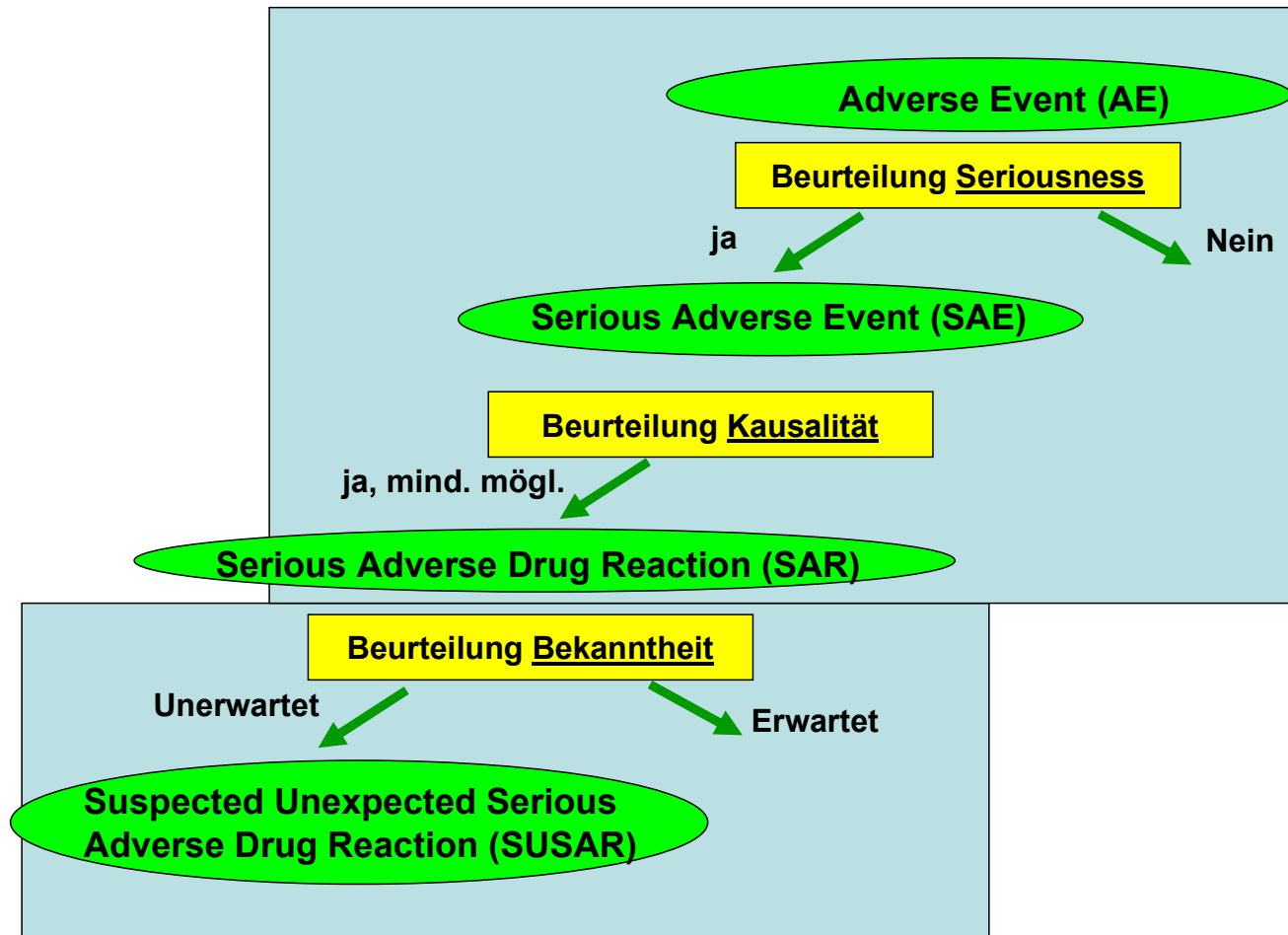
Für die Festlegung eines SAE gibt es 5 allgemeine Regeln, die jeder Prüfer kennen muss!

Aber:

Allgemeine Definitionen zu AE und SAE können im Prüfplan spezifiziert werden. Es sind letztlich die Vorgaben des genehmigten Prüfplans zu beachten!

Entscheidungsbaum der zuständigen Personen

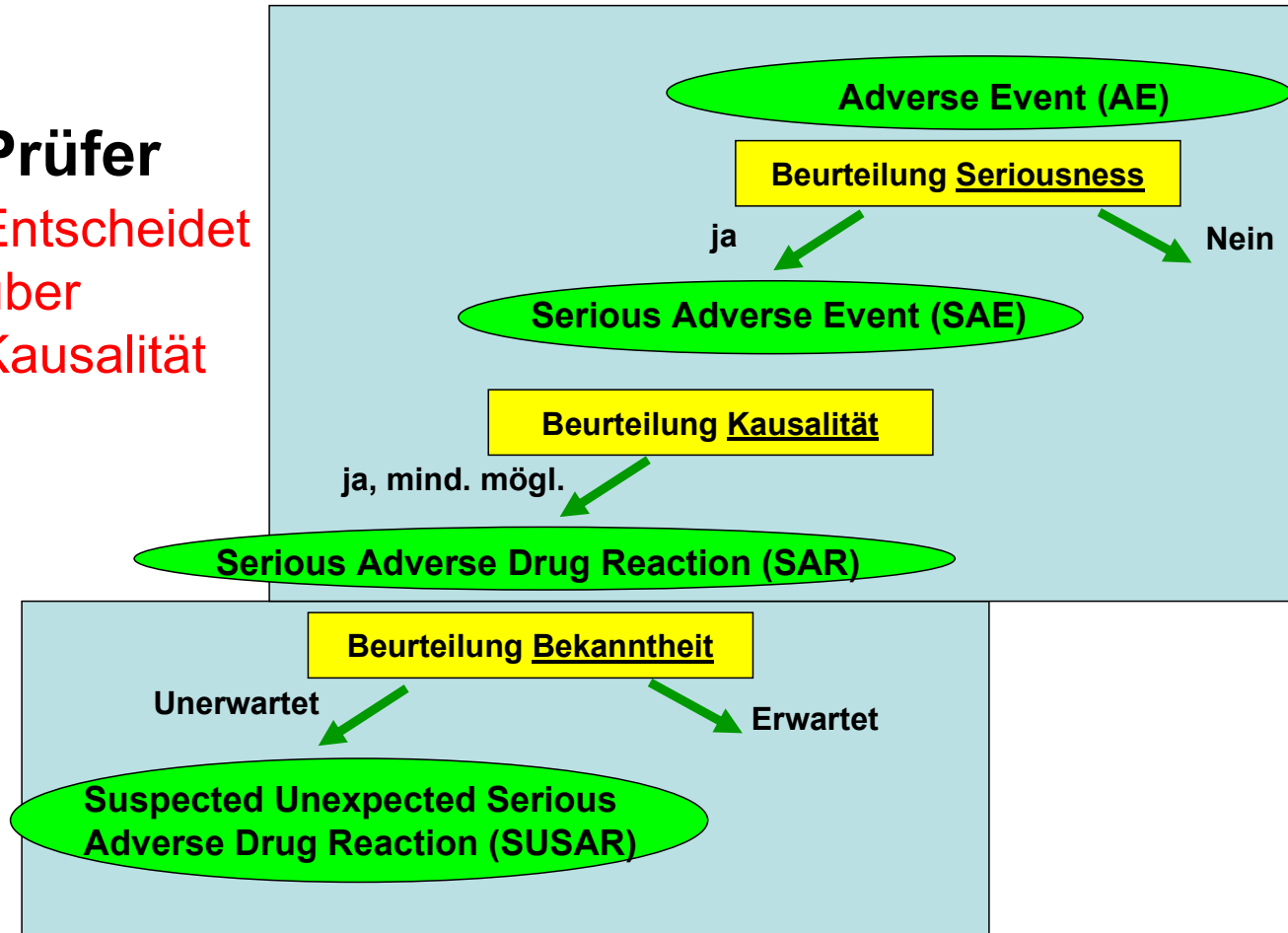
AE



Entscheidungsbaum der zuständigen Personen

AE

Prüfer
Entscheidet
über
Kausalität

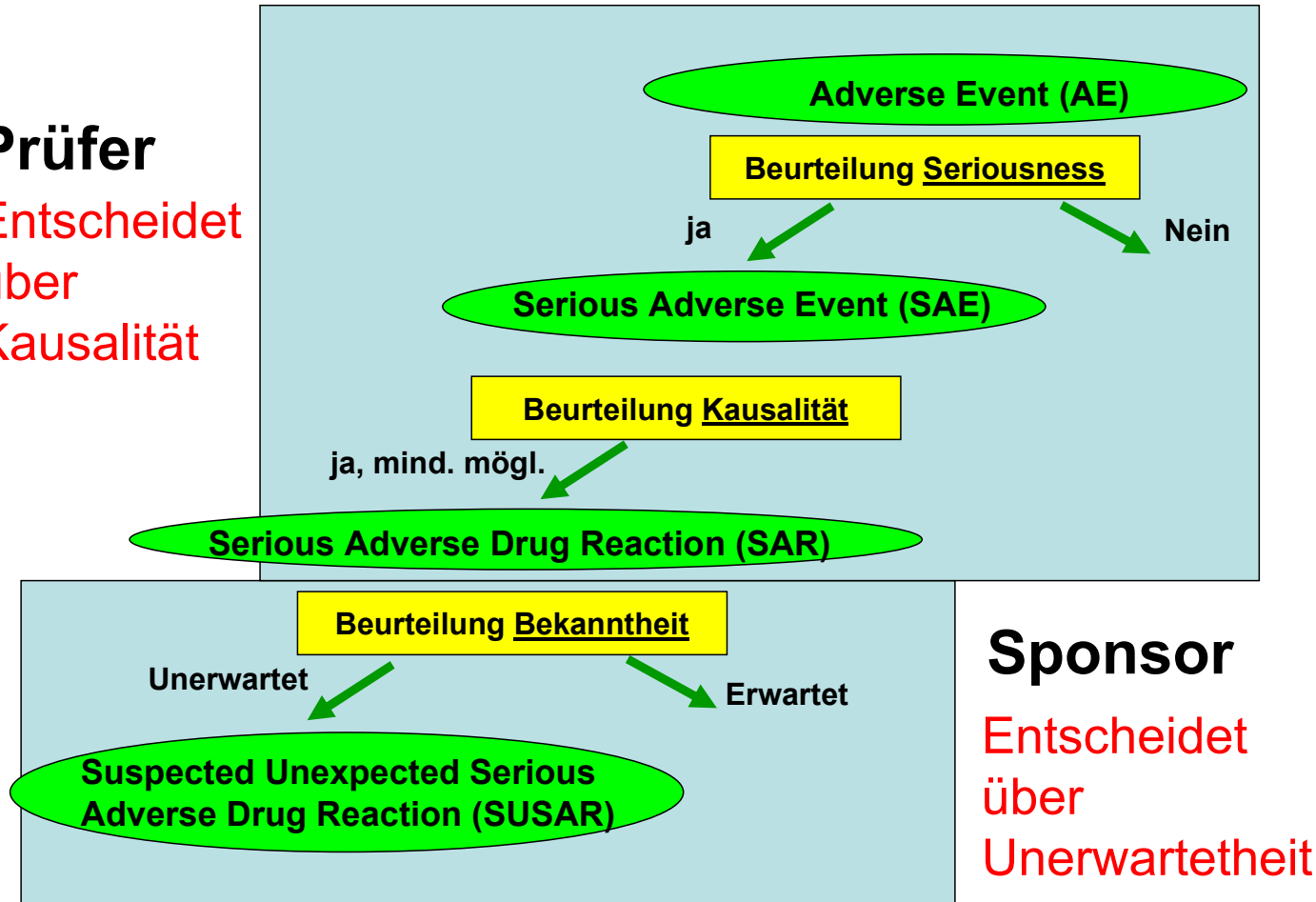


Entscheidungsbaum der zuständigen Personen

AE

Prüfer

Entscheidet
über
Kausalität



Sponsor

Entscheidet
über
Unerwartetheit

Kausalitätsbewertung

R

Was soll alles bedacht werden?

- Zeitlicher Zusammenhang
- Rückbildung nach Absetzen
- Erneutes Auftreten bzw. Verstärkung bei Re-Exposition
- Bekanntheitsgrad der NW bei vergleichbaren Arzneimitteln
- Erklärbarkeit durch pharmakologische Wirkung
- Symptom der Grunderkrankung oder Reaktion auf eine andere diagnostische oder therapeutische Maßnahme

Kausalitätsbewertung

R

Quellen:

- WHO; AVP-Sonderheft der Arzneimittelkommission der dt. Ärzteschaft (2005)
- Kausalitätsbewertung der CIOMS-Gruppe

Kausalitätsbewertung nach WHO

R

- 1 Related/Gesichert
- 2 Probably/
Wahrscheinlich
- 3 Possibly/Möglich
- 4 Unlikely/
Unwahrscheinlich
- 5 Unclassified/
Unklassifiziert
- 6 Unassessable/
Nicht beurteilbar

Kausalitätsbewertung nach WHO

R

1 Related/Gesichert

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

2 Probably/ Wahrscheinlich

- Zeitlicher Zusammenhang
- Bekanntes od. erklärbares Muster und 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 und
- 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

Kausalität

Kausalitätsbewertung nach CIOMS

R

„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

Kausalitätsbewertung - Fazit

R

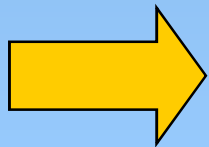
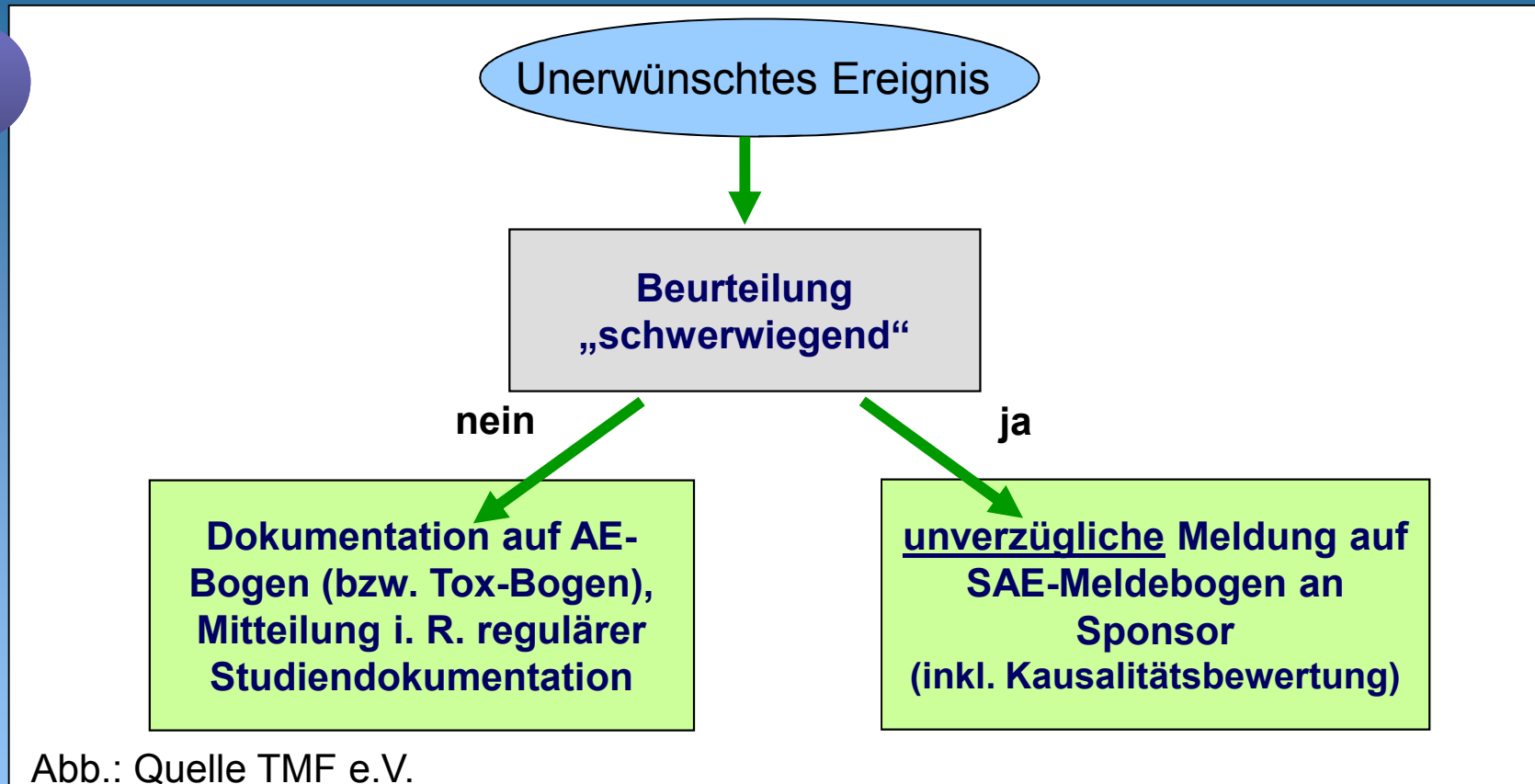
Merke:

Der Prüfer stuft ein, ob ein Zusammenhang zwischen einem SAE und der Prüfmedikation besteht.

Der Sponsor kann eine solche Bewertung nicht herabstufen.

Meldefristen Prüferärzte

M



Prüfer hat unverzüglich = innerhalb von **24h** nach Bekanntwerden des SAEs den Sponsor zu unterrichten

Meldefristen Prüfarzte

M

Merke:

- ✓ SAE: sofort (24h)
- ✓ AE: Frist gemäß Prüfplan

M

Minimaldaten für die sofortige Berichterstattung eines SAE:

- Studien-ID, Patienten-ID
- Ereignis + Datum
- Schwerwiegenheit, ggf. Schweregrad
- Kausalitätsbewertung (Prüfmedikation im Bezug auf Ereignis)
- Prüfername, Unterschrift, Datum

Dokumentationsregeln - Meldebogen

M

Weitere zu ergänzende Daten des Meldebogens, z.B.

- Datum des Endes des Ereignisses
- Ausgang des Ereignisses
- Therapie
- Aktionen im Zusammenhang mit der Prüfmedikation
- Begleitmedikation, Begleiterkrankung

Weitere nachzureichende Informationen:

- Ausführliche/r schriftliche/r Bericht/e, z.B. Arztbriefe, Befunde

Bewertungs- und Meldepflichten Sponsor

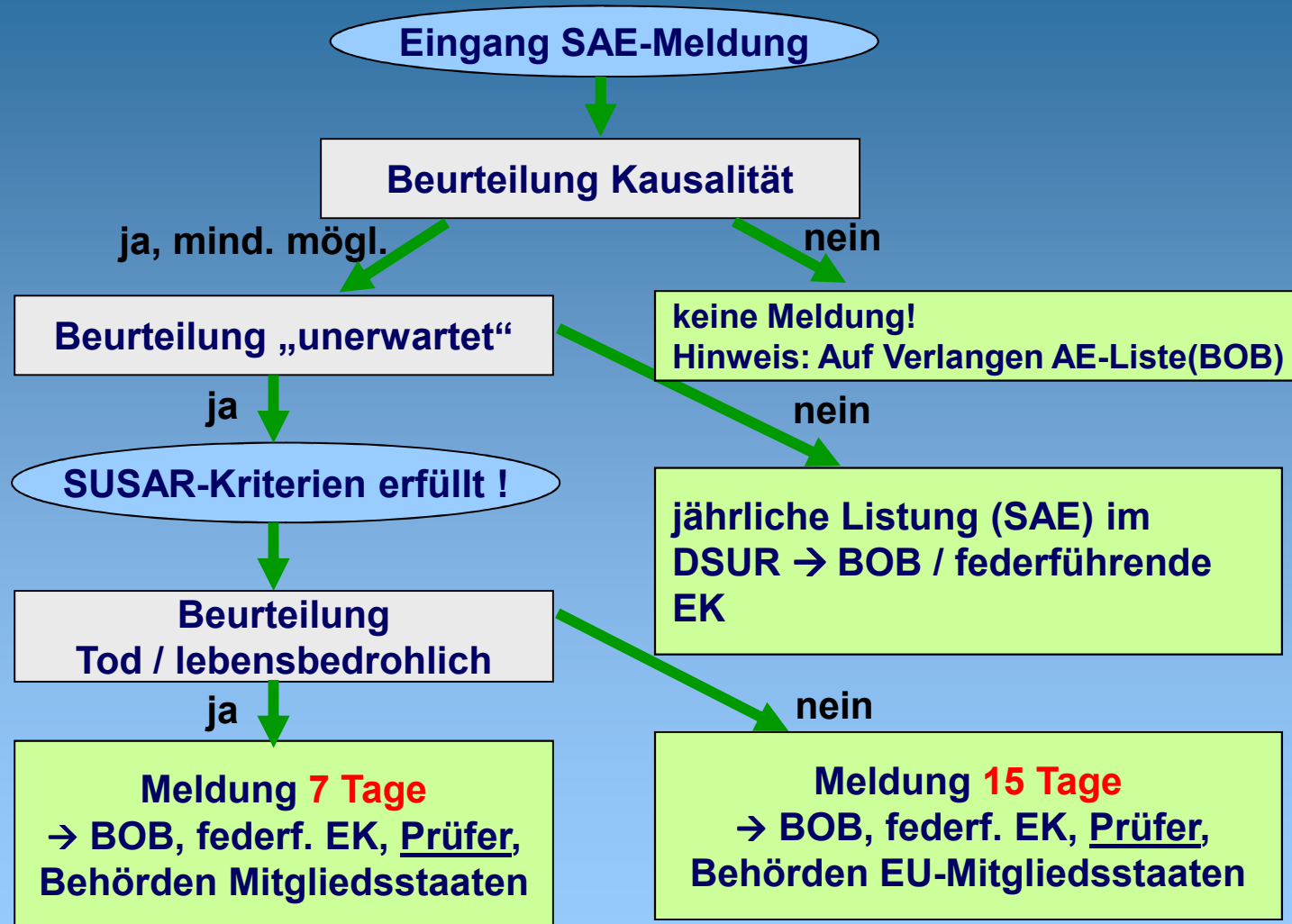


Abb.: Quelle TMF e.V. (adaptiert)

Bewertungs- und Meldepflichten Sponsor

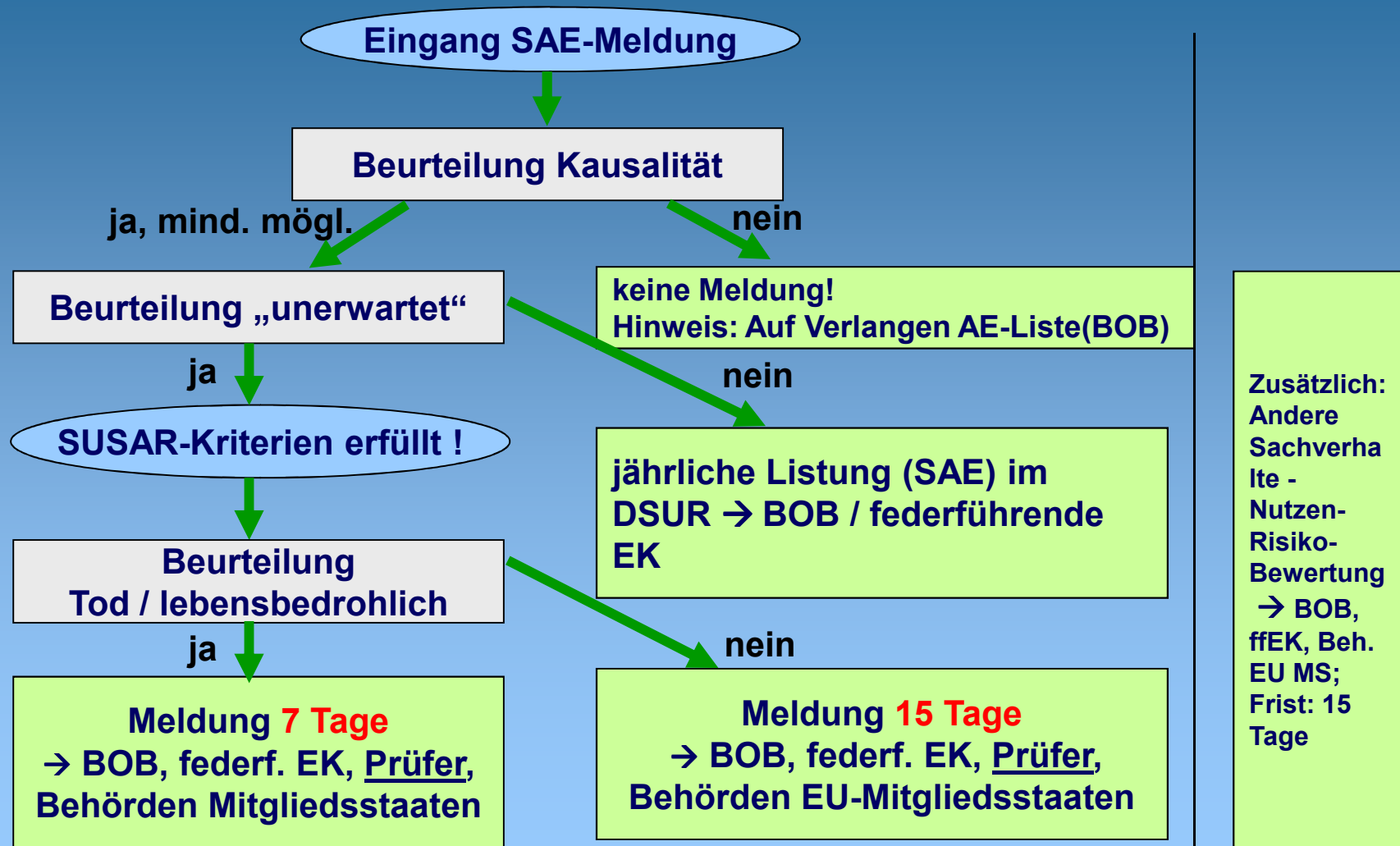


Abb.: Quelle TMF e.V. (adaptiert)

Meldung an Prüfarzte

M

Dear-Investigator Letter

- Bekanntmachung der SUSARs durch Sponsor
- Scope: SUSARs aus eigenen Studien mit Prüfmedikationen mit gleichem Wirkstoff
- Ziel: Information der Prüfer

Handlungen im Prüfzentrum:

- Abzeichnen, ggf. Anzeichnen
- Bewertung, bzgl. Signifikanz
- Signifikante SUSARs werden der Prüfgruppe mitgeteilt, ggf. Aktennotiz zum Vorgang ablegen
- Ablage im Investigator-Site-File

Dokumentationspflichten: M-BO

M

Ärztinnen und Ärzte haben über die in Ausübung ihres Berufes gemachten Feststellungen und getroffenen Maßnahmen die erforderlichen Aufzeichnungen zu machen.

Quelldaten (ICH-GCP)

M

Originaldokumente (Source documents), z.B.

- Krankenakten
- Arztberichte
- Laboraufzeichnungen
- Geräteausdrucke
- Röntgenbilder
- Tagebücher
- Aufzeichnungen zur Abgabe von Arzneimitteln
- Aufzeichnungen beteiligter Apotheken, Labore

Hinweise zur Dokumentation - Beginn/Ende AE-Dokumentation

M

Beginn:

- Grundsätzlich: Nach Einwilligung des Patienten
- gemäß Prüfplan
- „AEs“ vor Gabe der Studienmedikation:
Teil der Krankengeschichte
- AEs: Nach Gabe der Studienmedikation
- Beachte:
Ereignisse im Zusammenhang mit studienspezifischen
Maßnahmen, sollten auch vor Gabe der Prüfmedikation
als AE behandelt werden

Hinweise zur Dokumentation - Beginn/Ende AE-Dokumentation

M

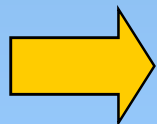
Ende:

- gemäß Prüfplan
- Solange der Patient in der Studie ist
- meist: plus weitere 30 Tage nach letzter Prüfmedikation/Intervention
- Solange wie das Follow-up läuft („Last Visit“)
- Danach: aktives Monitorieren nicht notwendig
- Aber:
Falls SAEs bekannt werden, muss eine Meldung erfolgen

Hinweise zur Dokumentation - Patientenakte

Praxis

- Alle Daten, die auf einem Meldebogen erhoben werden, müssen auch in der Patientenakte dokumentiert sein!
- Maßnahmen müssen nachvollziehbar sein
(z.B. Schweregrade dokumentieren,
Beginn/Ende/Zusammenhang)
- Verwendung studienspezifischer Arbeitsblätter (= Patientenakte!)
- Handzeichen und Datum

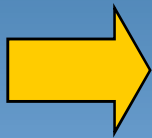


- **Reduktion Mängel (Inspektoren)**
- **Reduktion Queries (Monitor)**
- **Reduktion Rückfragen (Studienpersonal)**

Hinweise zur Dokumentation - Meldebogen

Praxis

- Beachtung der gesetzlichen Vorgaben
- Beachtung der Vorgaben im Prüfplan



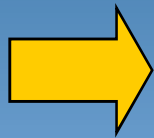
- **Reduktion Dokumentationsaufwand Prüfer und Studienpersonal**
- **Reduktion „falscher“ SUSARs**

* Siehe nächste Folie (2.AMGuaÄndG)

Hinweise zur Dokumentation - Meldebogen

Praxis

- Beachtung der gesetzlichen Vorgaben
- Beachtung der Vorgaben im Prüfplan



- **Reduktion Dokumentationsaufwand Prüfer und Studienpersonal**
- **Reduktion „falscher“ SUSARs**

- SAE-Bogen muss schneller ausgefüllt und versendet werden als übrige Dokumentation
- Er muss die Minimalangaben enthalten
- Er muss von einem Prüfer* unterzeichnet sein
- Angaben zur ID des Patienten: nur pseudonymisiert
- Weitere Angaben müssen nachgereicht werden (Follow-up)

* Siehe nächste Folie (2.AMGuaÄndG)

Hinweise zur Dokumentation - Meldebogen - 2.AMGuaÄndG

Praxis

Für die SAE-Meldung ist der Prüfer zuständig (GCP-V)

Frage: Können dies auch andere Mitglieder der Prüfgruppe durchführen?

Empfehlung:

- Es kann auch eine Meldung durch ein ärztliches Mitglied der Prüfgruppe erfolgen
- Rücksprache mit dem Prüfer sollte immer erfolgen (Zeitfenster!)
- Grundbedingung: Dokumentation der Delegation auf dem Delegation Log durch Prüfer

Optimierung am Zentrum

Praxis

- Fortbildung des Studienpersonals
- CTC bereitstellen z.B. Link auf Stations-PCs
- AE und SAE-Definition einzelner Studien bekannt machen
- Formulare für AE-Erfassung als Teil der Patientenakte
- Laborwerte abzeichnen, klinisch relevante Werte markieren
- wöchentliche zeitnahe AE-Dokumentation
- Bewertung eingehender SUSARs
- **Teambesprechungen mit Patientenverläufen und**

Studieninformationen



- **Mehr Sicherheit im Umgang mit AEs**
- **GCP-konforme Studiendurchführung**

Verwendung / Erstellung von SOPs:

- Aktendokumentation
- Umgang mit SAEs
- CRF-Datenerfassung
- Monitoring
- Archivierung
- Ethikkommission- und Länderbehördenmeldungen nach 2AMGuaÄndG
- Organisation der Prüfgruppe

Optimierung am Zentrum

Praxis

Angebot des Kompetenznetzes Leukämien:

Kostenfreie Bereitstellung von SOPs für Kliniken/Praxen, die sich an multizentrischen Studien beteiligen



www.kompetenznetz-leukaemie.de >
Studieninfrastruktur > Information >
Unterstützung für Prüfzentren,
die sich an IITs beteiligen

AEs und SAEs - Praktische Umsetzung durch den Prüfarzt

§



P



AE



R



M



Praxis

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!