Inhaltsverzeichnis

[1. Einleitung/ Zielsetzung 1](#_Toc144730155)

[2. Abkürzungen und Begriffe 1](#_Toc144730156)

[2.1 Abkürzungen 1](#_Toc144730157)

[2.2 Begriffe 1](#_Toc144730158)

[3. Grundlagen 2](#_Toc144730159)

[4. Zuständigkeit 2](#_Toc144730160)

[5. Prozessbeschreibung 2](#_Toc144730161)

[5.1 Studienkoordinator 3](#_Toc144730162)

[5.2 PI/ Prüfarzt 3](#_Toc144730163)

[6. Änderungshistorie 4](#_Toc144730164)

# Einleitung/ Zielsetzung

Diese SOP legt fest, wie Meldungen von Adverse Events (AEs), Serious Adverse Events (SAEs) und Adverse Event of Special Interest (AESI) durchzuführen sind. Mitarbeiter sollen in der Lage sein, Meldung von AEs und SAEs korrekt und eigenverantwortlich durchzuführen.

# Abkürzungen und Begriffe

## Abkürzungen

|  |  |
| --- | --- |
| **Abkürzung** | **Bedeutung** |
| AEs | Adverse Events (dt. unerwünschte Ereignisse) |
| AESI | Adverse Event of Special Interest (dt. unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| eCRF | Electronic Case Report Form |
| EDC | Electronic Data Capture |
| IB | Investigator Brochure/ Prüferinformation |
| IMP | Investigational Medicinal Product |
| PI | Principal Investigator |
| PZ | Prüfzentrum |
| SAEs | Serious Adverse Events (dt. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) |

## Begriffe

AEs: Jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder bei einem Teilnehmer an einer klinischen Prüfung nach Verabreichung eines Arzneimittels auftritt und das nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein AE kann daher jede ungünstige und unbeabsichtigte Reaktion (einschließlich eines anormalen Laborbefundes), jede Verschlechterung einer bereits vorbestehenden Erkrankung, jedes Symptom oder jede vorübergehend mit der Verabreichung eines Arzneimittels (hier: eines Prüfpräparates) einhergehende Erkrankung sein, ob diese nun mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang stehen oder nicht. Aber auch scheinbar mit der Prüfmedikation unzusammenhängende Krankheitszustände: z.B. Verletzungen oder Unfälle.

AESI: Ereignisse die nicht unbedingt schwerwiegend, aber im Rahmen der Studie bedeutend sind in Bezug auf die Prüfmedikation oder Begleitmedikation, z.B. Lebertoxizität, Pleuraergüsse etc. - Sind im Protokoll definiert und erfordern sofortige Meldung, innerhalb von 24 Stunden an den Sponsor, auch wenn dies nach regulatorischen Kriterien nicht notwendig wäre.

Meldung: Weitergabe einer Information.

SAE: Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jedes während einer [klinischen Prüfung](https://medicro.de/enzyklopaedie/klinische-studie/) auftretende jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das auch ohne kausalen Zusammenhang z.B. Dosis des [Prüfpräparat](https://medicro.de/enzyklopaedie/pruefpraeparat/)es eines der folgenden Kriterien nach [ICH- GCP](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf) (E6 R2) und § 3, Nr. 8 GCP-V (Ausfertigungsdatum 09.08.2004) erfüllt:

* + Zum Tode führt,
	+ Lebensbedrohlich ist,
	+ Eine stationäre Behandlung des Prüfungsteilnehmers oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht,
	+ zu bleibenden oder signifikanten Schäden / Behinderungen führt, oder
	+ eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler darstellt,
	+ Weitere Ereignisse sind ggf. im Protokoll definiert.

**CAVE**: AE und SAE unterscheiden sich durch die SAE-Definition/ Kriterien. Dem folgt die unterschiedliche Meldepflicht.

# Grundlagen

Informationen zur Beurteilung eines AEs und/ oder SAEs finden Sie in der SOP-Beurteilung von AEs/ SAEs anhand von Common Terminology Criteria for Adverse Event. Die verwendete Version wird im Protokoll der Studie beschrieben.

# Zuständigkeit

Der Geltungsbereich dieser SOP ist für alle PIs, Prüfärzte sowie Study Nurses/ Studienkoordinatoren.

Zuständig für die Meldung der AEs und SAEs, der ordnungsgemäßen Durchführung und Dokumentation aller mit dieser SOP festgelegten Tätigkeiten ist der verantwortliche PI als Leiter der klinischen Studie im Prüfzentrum. Er kann Einzelverantwortungen auf seine Mitarbeiter delegieren. Dies entbindet ihn jedoch nicht von der Gesamtverantwortung.

# Prozessbeschreibung

Nach § 12 Abs. 4 GCP-Verordnung ist der Prüfarzt verpflichtet, das SAE unverzüglich (innerhalb von 24 Stunden, auch am Wochenende und an Feiertagen) nach Bekanntwerden an den Sponsor zu melden. Auch wenn noch nicht alle Informationen vorliegen. Diese werden in einem Folgebericht nachgereicht.

Ausgenommen sind solche Ereignisse, über welche laut Prüfplan oder Prüferinformation nicht unverzüglich berichtet werden muss (§ 12 Abs. 4 GCP-V).

Falls bei IT-Problemen das eCRF nicht aufrufbar ist, ist das sponsorspezifische SAE-Formular in dem Prüfarztordner zu finden und das ausgefüllte Dokument muss an den Sponsor übermittelt werden. Im Anschluss muss das SAE-Formular in dem Prüfarztordner abgeleget werden.

Die Meldung des SAE über EDC oder Papierform ist Sponsor-abhängig. Beachte Studienspezifisches Vorgehen in dem jeweiligen Studienprotokoll.

Die Meldung von AEs sind innerhalb von drei Tagen, nach Bekanntwerden zu dokumentieren. Die zeitliche Frist der AE-Meldung kann jedoch, je nach Studien abweichen. Die SAE/ AEs sind grundsätzlich in der Patientenakte zu vermerken und werden ebenfalls elektronisch in den eCRFs erfasst. Der Monitor wird immer noch zusätzlich bei SAEs informiert. Die Kontaktdaten des Monitors sind im Prüfarztordner im Abschnitt List of Contact zu entnehmen. Die Information über die SAEs kann per Mail oder Telefon erfolgen.

Laut Abschnitt 9.8 der ISO-14155:2020 muss der Prüfer das SAE an den Sponsor und gegebenenfalls an die Ethikkommissionen und die Bundesoberbehörde melden z.B. bei IITs. In der Regelveranlasst der Sponsor die Meldung an die zuständigen Ethikkommissionen und an die Bundesoberbehörden.

**CAVE:** Vorgaben des Prüfplans der Studie beachten!

## 5.1 Studienkoordinator

* + 1. AEs/ SAEs wurde durch Studienkoordinator erkannt.
		2. Info an PI/ Prüfarzt unverzüglich
		3. Nachdem Punkt 5.2.2. abgeschlossen wurde/ parallel zu Punkt 5.2.2 AE Log AE/ SAE Beschreibung ausfüllen.🡪 Daten auf dem Log müssen vom PI/ Prüfarzt mit einer Unterschrift bestätigt werden.
		4. Übertagung der AEs/ SAEs in EDC
		5. Alle Unterlagen im Zusammenhang mit der AE/ SAE in die Patienten Akte ablegen. Dies beinhaltet z.B. Entlassungsbrief, OP-Bericht, Kumulativ-Bericht Laborbefunde, Autopsie Bericht, Sterbeurkunde etc., ggf. verblindet/ pseudonymisiert an den Sponsor weiterleiten.

## 5.2 PI/ Prüfarzt

5.2.1. AEs/ SAEs wurde durch PI/ Prüfarzt erkannt.

5.2.2. Meldung von AEs/ SAEs beinhalten.

5.2.2.1. Start- und ggf. Enddatum des Ereignisses

5.2.2.2. Diagnose (oder – falls es noch keine gibt – genaue Symptome/ Werte benennen)

5.2.2.3. Besteht ein kausaler Zusammenhang mit IMP?

5.2.2.4. CTCAE Grad festlegen 🡪 der Schweregrad des Ereignisses wird in der SOP
 „Bestimmung des CTCAE Grades“ beschrieben **CAVE**: Version studienspezifisch

5.2.2.5. Welche Begleitmedikamente wurden, im Zusammenhang mit AE/ SAE Ereignis
 verabreicht? Inklusive Dokumentation der Dosis, der Häufigkeit pro Tag, sowie
 Beginn- und ggf. Enddatum der Therapie.

5.2.2.6. Wie beeinflussen die Begleitmedikation das SAE? Verstärkung oder Linderung
 der SAE- Symptomatik? Mögliche Wechselwirkung zwischen IMP und
 Begleitmedikation? Verstärkt das IMP chronische Erkrankungen?

5.2.2.7. Wie wurde auf die SAE/ AE reagiert in Bezug auf die klinische Studie? Wurde das
 IMP pausiert, weitergegeben oder abgesetzt? Erfolgten zusätzliche Maßnahmen
 in Bezug auf den Event z.B. OPs, oder Bildgebung etc.

5.2.2.8 Bei schwerwiegenden SAE, die eine akute Gefährdung des Patienten darstellen,
 muss ggf. eine Notfallentblindung durchgeführt werden. Diese Entscheidung
 muss sorgfältig abgewogen werden und erfolgt immer nur in Absprache mit
 dem Sponsor.

5.2.2.9. Serious?

5.2.2.10.Mögliches AESI? 🡪 Info Protokoll **CAVE**: Meldung innerhalb von 24 Stunden nach
 Kenntnisnahme

5.2.3. Wichtige Follow-Up: Muss laut Protokoll gemeldet werden, für viele Protokolle besteht
 eine 24 Stunden Frist. Die Einstufung in ein wichtiges Follow-Up obligiert dem Prüfarzt.

**Schema: Meldepflichten Prüfer:**



Grafik entnommen aus:

https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/e53457/e56787/e54977/e56868/22\_Schlenk\_Patientensicherheit.pdf

Insgesamt ist darauf zu achten, dass der komplette Verlauf von SAE detailliert in einen freien Text beschrieben wird. Der zeitliche Ablauf der Ereignisse ist zu dokumentieren, wann und wie wurde AE/ SAE festgestellt, wann und wie hat das PZ von der AE/ SAE erfahren, welche ärztliche Untersuchungen, Diagnose und Behandlungen erfolgten. Außerdem, muss bei jeden neuen Ereignissen/ Erkenntnissen/ Beobachtungen in Bezug auf das SAE, zeitnah ergänzt werden.

# Änderungshistorie

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Version** | **Gültig ab** | **Änderungsgrund** |
| 1.0 | 19.09.2023 | Neuerstellung |
|  |  |  |
|  |  |  |