



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Unerwünschte Ereignisse und Sicherheit

Dr. rer. nat. Kay Horn

E-Mail: kay.horn@uksh.de

Tel.: 0451 500 51700

Pharmakovigilanz

- ▶ Überwachung von Arzneimitteln in der Entwicklungsphase und nach Zulassung = **Pharmakovigilanz**
- ▶ Alle Aktivitäten zur



Entdeckung,
Beurteilung, sowie zum
Verständnis und zur
Vorbeugung



- ▶ von **potentiellen Gefahren** durch **Arzneimittel**



Verbesserung der Arzneimittelsicherheit durch
Analysieren und Abwehren von Risiken

Agenda

1. Definitionen (AE, AR, SAE, SAR und SUSAR)
2. Kausalitätsbewertung und Schweregrad
3. Meldewege und –fristen (Prüfer und Sponsor)
4. Wie erkennen Sie ein AE?
 - a. Berichterstattung durch den Studienteilnehmer
 - b. Abfrage AEs / Begleitmedikation durch den Prüfer
5. Dokumentation in Patientenakte und Pharmakovigilanz-Formularen
6. Maßnahmen zum Schutz vor unmittelbarer Gefahr / Entblindung
7. Versicherungen
8. Schwangerschaft



Adverse Event (AE)

- ▶ Unerwünschtes Ereignis
 - ▶ jedes nachteilige medizinische Ereignis, das einem Prüfungsteilnehmer widerfährt, dem ein Arzneimittel verabreicht wird, und das **nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang** mit dieser Behandlung steht
 - ▶ abnormaler Laborbefund, Symptom, Erkrankung

(VO (EU) 536/2014)

Serious Adverse Event (SAE)

- ▶ Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
 - ▶ jedes nachteilige medizinische Ereignis, das eins der folgende Kriterien erfüllt
 - ▶ **stationäre Behandlung oder deren Verlängerung** ist erforderlich,
 - ▶ führt zu einer **bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität**,
 - ▶ führt zu einer **kongenitalen Anomalie** oder einem **Geburtsfehler**,
 - ▶ **ist lebensbedrohlich** oder
 - ▶ führt zum **Tod**
 - ▶ Analog zum AE: **kein** Zusammenhang mit dem Prüfpräparat erforderlich

(VO (EU) 536/2014)

Adverse Reaction (AR)/ Serious Adverse Reaction (SAR)

- ▶ Unerwünschte Nebenwirkung / Schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkung
 - ▶ **Zusammenhang** zwischen Prüfpräparat und Ereignis kann **nicht ausgeschlossen** werden
 - ▶ Alle schädlichen und unbeabsichtigten Reaktionen auf ein Arzneimittel **unabhängig von der Dosis**

(VO (EU) 536/2014)

Unexpected Adverse Reaction

- ▶ Nebenwirkung, die nach Art oder Schweregrad nicht mit der vorliegenden Information über das Prüfpräparat übereinstimmt.
- ▶ Beispiel: Lebernekrose statt erhöhter Leberwerte (Schweregrad höher)

(Art. 2 Abs. 1 VO (EU) 536/2014)

Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)

- ▶ unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung
 - ▶ eine schwerwiegende Nebenwirkung, deren Art, Schweregrad oder Ergebnis nicht den Referenzinformationen zur Sicherheit entspricht

(Art. 2 Abs. 2 Ziffer 34 VO (EU) 536/2014)

► Übersicht Definition

Ereignisse		<u>Mit Bezug</u> zum Prüfmedikament	
Schwerwiegend	Adverse Event (AE)	Adverse Drug Reaction (AR)	
	Serious Adverse Event (SAE)	<u>Erwartet</u>	Serious Adverse Drug Reaction (SAR)
		<u>Unerwartet</u>	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)



Ein Studienteilnehmer wird bei einem Fahrradunfall schwer verletzt und stirbt an den Verletzungen. Es handelt sich um ein:



**In wechem Zeitraum
muss ein SAE an den
Sponsor berichtet
werden?**



Eine Studienpatientin berichtet während der Visite, dass sie vor einer Woche 3 Tage lang Fieber und starke Kopfschmerzen hatte. Es handelt sich um ein:

Schweregrad

- ▶ Bei jedem unerwünschten Ereignis wird der Schweregrad durch den Prüfer eingeschätzt, Definition im Prüfplan (Hilfsmittel: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE))
- ▶ **Severe ≠ serious!!!**

Leicht	vorübergehende Symptome, keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten
Mittel	deutliche Symptome, mittelgradige Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten
Schwer	erhebliche Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten, nicht akzeptabel

► Kausalität /1

sicher	<ul style="list-style-type: none">❖ Zeitlicher Zusammenhang ist plausibel❖ Alternativursache ausgeschlossen❖ Pharmakologisch definitiv❖ Auslassversuch erfolgreich
wahrscheinlich	<ul style="list-style-type: none">❖ Zeitlicher Zusammenhang besteht❖ Alternativursachen unwahrscheinlich❖ Angemessene Reaktion bei Auslassversuch

► Kausalität /2

möglich	<ul style="list-style-type: none">❖ zeitlicher Zusammenhang besteht❖ Alternativursache(n) möglich❖ Unklarer oder fehlender Auslassversuch
unwahrscheinlich	<ul style="list-style-type: none">❖ Zeitpunkt zwischen der Medikamenteneinnahme und Ereignis macht einen Zusammenhang unwahrscheinlich, aber nicht unmöglich❖ Alternativursache(n) plausibel

► Kausalität /3

unklassifiziert	<ul style="list-style-type: none">❖ Weitere Meldung folgt!❖ Weitere Daten erforderlich oder noch in Untersuchung, Datenerhebung noch nicht abgeschlossen
unklassifizierbar	<ul style="list-style-type: none">❖ „no more information available“❖ Daten unzureichend, widersprüchlich, können nicht ergänzt, verifiziert werden, Datenerhebung abgeschlossen

► Meldeweg **AE**

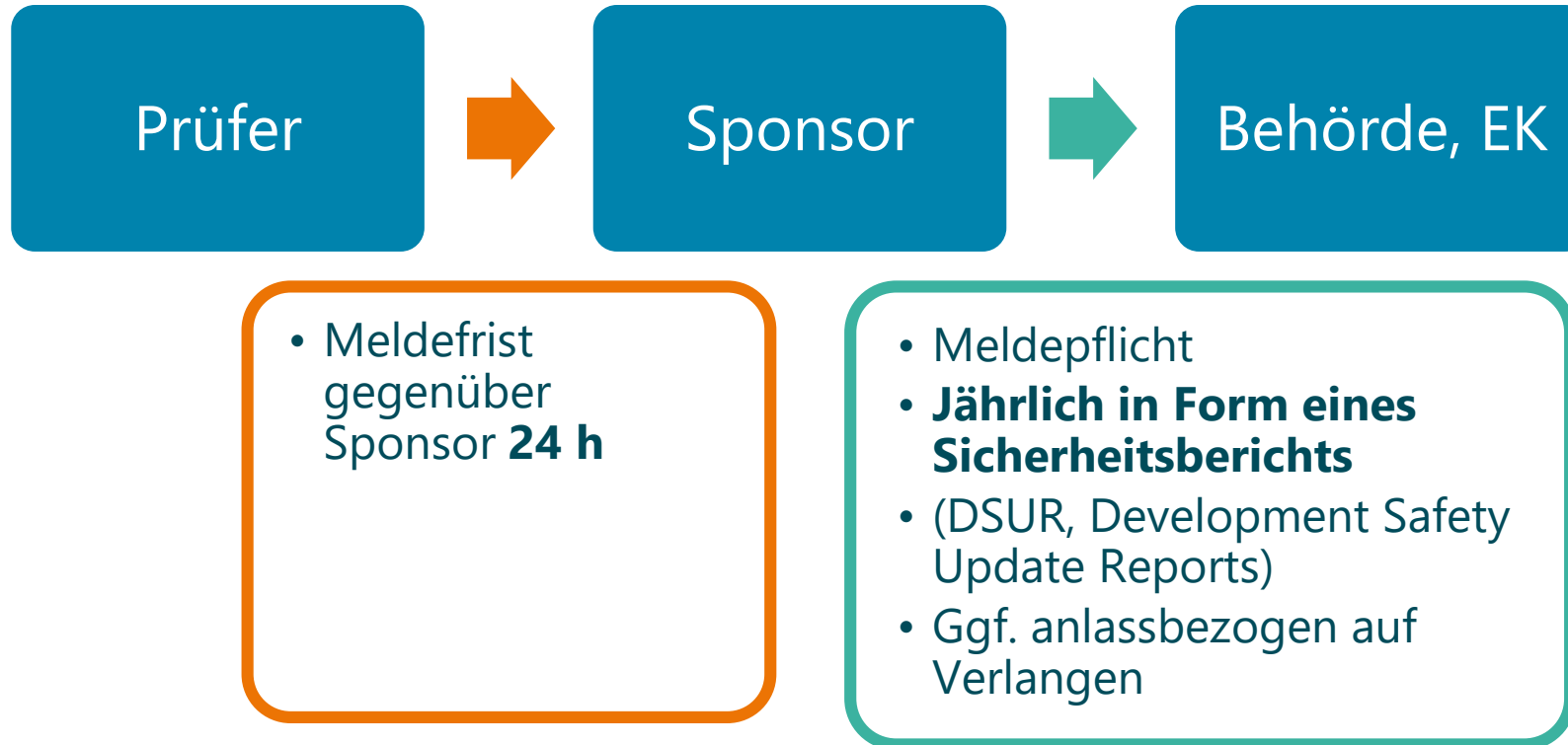


- Meldefrist gegenüber Sponsor lt. Prüfplan
- AE, die kritisch für die Sicherheits-Auswertung sind, können strengen Reportingfristen unterliegen (AESI = AE of Special Interest)

- Keine Meldepflicht an Behörde, EK
- Ggf. anlassbezogen auf Verlangen in Form eines Berichts, Listings

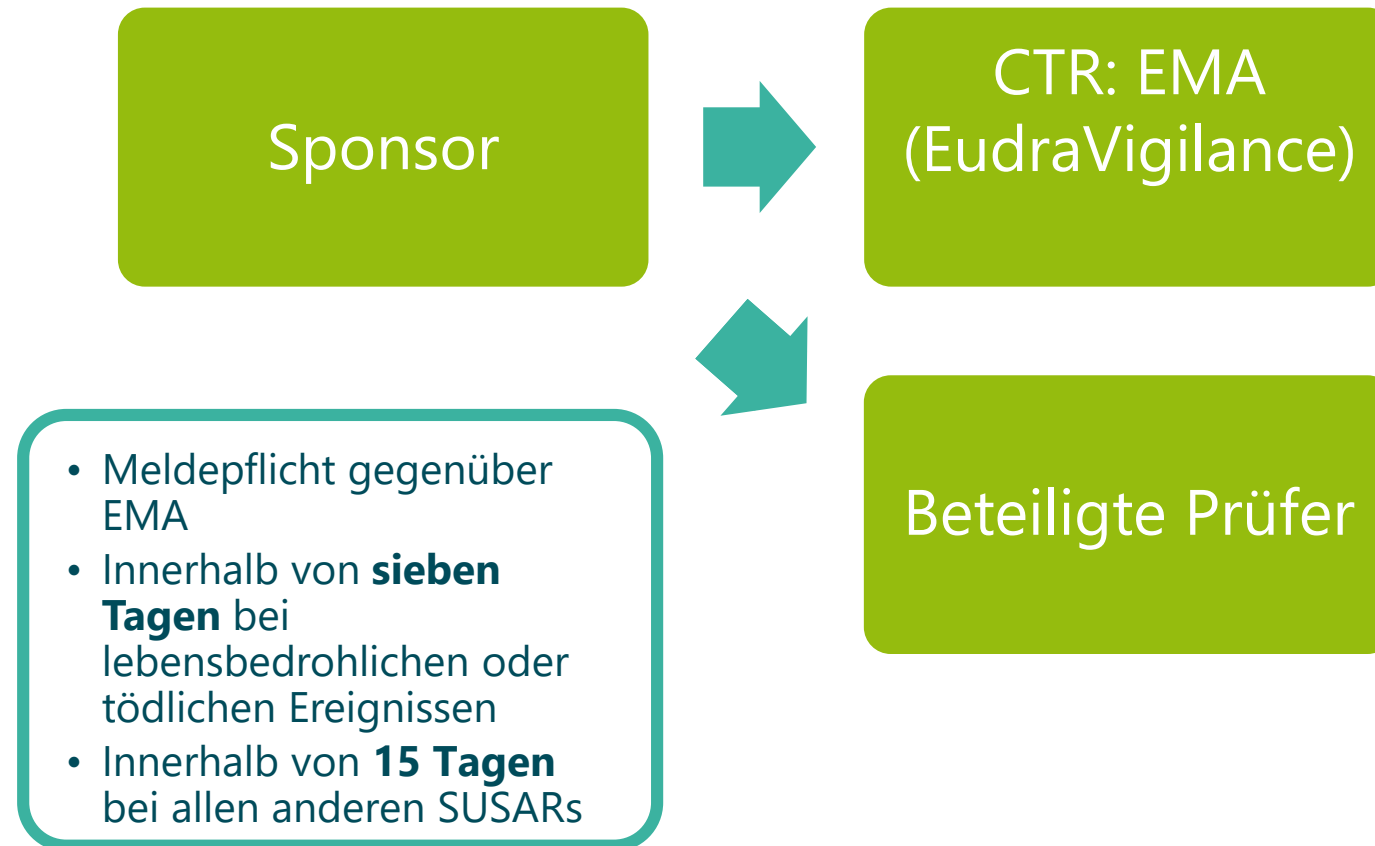
(Art. 41 VO (EU) 536/2014)

► Meldeweg **SAE**



(Art. 41,43 VO (EU) 536/2014)

► Meldeweg **SUSAR**



(Art. 42 VO (EU) 536/2014)

Wie erkennen Sie ein AE? /1

- ▶ **Spontanberichte** von Studienteilnehmern an Prüfer
- ▶ **Abfrage** von AE durch Prüfer nach vorgegebenem Zeitplan
- ▶ Stellen einer **offenen Frage**
 - ▶ Bei erster AE-Abfrage nach Medikationsbeginn:
„Hat sich Ihr Befinden seit der Medikamenteneinnahme geändert?“
 - ▶ Bei AE-Abfrage nach vorausgegangenen AE-Abfragen:
„Hat sich Ihr Befinden seit dem letzten Mal geändert?“
- ▶ Stellen **gezielter Fragen** zum Verlauf bestehender AE
- ▶ Medizinische **Untersuchungen**
 - ▶ z.B. Körperliche Untersuchung
 - ▶ z.B. Vitalparameter, EKG, Lungenfunktion
 - ▶ z.B. Laborwerte, Ultraschall-, Röntgenuntersuchungen



Wie erkennen Sie ein AE? /2

- ▶ **Abfrage der Begleitmedikation:** Lassen Sie sich bei Einschluss des Patienten einen Medikationsplan vom Hausarzt geben! Fragen Sie bei jeder Visite nach der zum Abfragezeitpunkt eingenommenen Medikation.
- ▶ Probleme beim Erkennen (Prüfer): Definition AE/SAE nicht parat
- ▶ Probleme beim Erkennen (Patient): Nicht jede Beschwerde/Änderung wurde mitgeteilt.

Was dokumentieren Sie?

- ▶ **Wer meldet?** (Prüfer/ ärztl. Mitglied des Prüfteams)
- ▶ **Wer wird gemeldet?** (Proband/ Patient)
- ▶ **Was wird gemeldet?** (Ereignis, Diagnose und Symptome, Verlauf, Behandlung, Medikation)
- ▶ **Beginn?** (Startdatum des Ereignisses)
- ▶ **Ende?** (Ausgang, Achtung Nachverfolgung!)
- ▶ **Kausalität?** (Zusammenhang mit Prüfprodukt – Abfrage „ja/nein“)
- ▶ **Intensität?** (Schweregrad)
- ▶ **Erwartungsgrad?** (bereits beschrieben für das Prüfprodukt oder nicht?)

Dokumentation in der Patientenakte

- ▶ Dokumentationspflicht des Arztes nach §10 Berufsordnung
 - ▶ Dokumentation in der Patientenakte inkl. Bewertung für die Studie und ggf. ergriffener Maßnahmen
 - ▶ UND im (e)CRF / SAE-Meldeformularen
-
- ▶ **BEISPIEL-Szenario** (siehe folgende Folien)

Beispiel-Szenario

- ▶ Stammzelltransplantationsstudie
- ▶ Patient berichtet am 02.11.2021 von „leichtem“ Durchfall seit 3 Tagen
- ▶ Verschlechterung und Krankenhausaufnahme indiziert, am 03.11.2021
- ▶ Krankenhausaufenthalt bis 08.11.2021, Differentialdiagnose Norovirus-Infektion, Verbesserung des Allgemeinzustandes, leichter Durchfall anschließend noch 1 Tag anhaltend, danach abgeschlossen am 09.11.2021

Beispiel-Szenario

- ▶ Stammzelltransplantationsstudie
- ▶ Patient berichtet am 02.11.2021 von „leichtem“ Durchfall seit 3 Tagen **AE**
- ▶ Verschlechterung und Krankenhausaufnahme indiziert, am 03.11.2021 **SAE**
- ▶ Krankenhausaufenthalt bis 08.11.2021, Differentialdiagnose Norovirus-Infektion, Verbesserung des Allgemeinzustandes, leichter Durchfall anschließend noch 1 Tag anhaltend, danach abgeschlossen am 09.11.2021

▶ **AE: 30.10.-09.11.2021**



▶ **SAE: 03.11.-08.11.2021**



► Auszug aus CTCAE-Liste

Gastrointestinal disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Colonic ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN indicated; elective invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, erosive lesion on the mucosal surface of the colon. Navigational Note: -					
Constipation	Occasional or intermittent symptoms; occasional use of stool softeners, laxatives, dietary modification, or enema	Persistent symptoms with regular use of laxatives or enemas; limiting instrumental ADL	Obstipation with manual evacuation indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by irregular and infrequent or difficult evacuation of the bowels. Navigational Note: -					
Dental caries	One or more dental caries, not involving the root	Dental caries involving the root	Dental caries resulting in pulpitis or periapical abscess or resulting in tooth loss	-	-
Definition: A disorder characterized by the decay of a tooth, in which it becomes softened, discolored and/or porous. Navigational Note: -					
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline; limiting instrumental ADL	Increase of ≥ 7 stools per day over baseline; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an increase in frequency and/or loose or watery bowel movements.					

► Ausfüllhinweise AE-Bogen

SUE

1 = Nein

2 = Ja, bitte füllen Sie den SUE-Bogen aus

Intensität

1 = Leicht

2 = Mäßig

3 = Schwer

4 = Lebensbedrohlich

5 = Tödlich

Ausgang

1 = Vollständig abgeklungen

2 = Abgeklungen mit Folgen

3 = Anhaltend

4 = Tod

9 = Unbekannt

Kausalität

1 = Definitiv

2 = Wahrscheinlich

3 = Möglich

4 = Unwahrscheinlich

5 = Keine

9 = Nicht einstuftbar

Welche Aktion wurde durchgeführt bezüglich der ...

Studientherapie (Medikamenteneinnahme)

1 = keine

2 = Einnahme unterbrochen

3 = Einnahme beendet ohne Entblindung

3 = Einnahme beendet mit Entblindung

Sonstiges

1 = keine

2 = Begleitmedikation wurde gegeben

3 = Krankenhausaufenthalt notwendig

CRF-Eintrag – AE

- ▶ Zur Kausalität: Entweder Nebenwirkung der Chemotherapie, Abstoßungsreaktion (GvHD), Infekt, Lebensmittelvergiftung, etc.
- ▶ Differentialdiagnostik!



Unerwünschte Ereignisse (UE)								
Bitte beziehen Sie sich auf die Anleitung zum Ausfüllen der CRF-Seite Unerwünschte Ereignisse.								
Nr.	Unerwünschtes Ereignis	Startdatum/ Enddatum des UE's (Tag.Monat.Jahr)	SUE?	Intensität des UE's	Ausgang des UE's	Kausalität mit der Studientherapie	Welche Aktion wurde durchgeführt bezüglich ...	
							Therapie	Sonstiges
1	Diarrhoe	Beginn <input type="text" value="30.10.2021"/> Ende <input type="text" value="09.11.2021"/>	<input type="radio"/> Nein <input checked="" type="radio"/> Ja	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="3"/>
	Behandlung des UEs (Freitext):	Krankenhausaufnahme, siehe SAE Nr. XXXX						

1=vollständig abgeklungen

5=keine

1=keine

3=Krankenhausaufenthalt notwendig

► SAE-Meldung /2

Zentrum-ID Patienten-ID

Schwerwiegendes Unerwünschte Ereignis (SUE)

Beschreibung des SUEs:

Stationäre Aufnahme bei anhaltendem Durchfall und reduziertem Allgemeinzustand, Differentialdiagnose Norovirus-Infektion

Melddatum:
Tag Monat Jahr
 Beginn d. SUE:
Tag Monat Jahr
 Dauer d. SUE:
 Ende d. SUE:
Tag Monat Jahr

Art der Meldung Erstmeldung Follow-up Abschlussmeldung Erst- und Abschlussmeldung

Grund für die Klassifikation als SUE

Tod (Datum: Tag/Monat/Jahr) Lebensbedrohlich Angeborende Anomalie /Geburtsfehler
 Dauerhafte Behinderung Krankenhausaufenthalt Medizinischer bzw. chirurgischer Eingriff

Medikation	Tägl. Dosis	Applikation	Verabreicht von/zu	Indikation
1. CTx	unk	unk	unk	Leukämie
2.				
3.				

Angenommene Beziehung zu Medikationsnr. 1 2 3

Grunderkrankung: **Leukämie**

Begleiterkrankung:

Anamnese:

Nikotin Alkohol Kontrazeptiva Schrittmacher Implantate
 Physiotherapie Diät Allergien Metabolische Defekte Medikamentenmissbrauch
 Sonstige

► SAE-Meldung /4

Änderungen in Laborparameter in Bezug zum unerwünschten Ereignis:

keine

Verlauf des SUE und Behandlung:

Durchfall ab 30.10.2021, Verschlechterung des Allgemeinzustandes und stationäre Aufnahme am 03.11.2021. Stuhlprobe untersucht, ergab Infektion mit dem Norovirus, symptomatische Therapie (Infusion). Besserung trat schnell ein, Beobachtung bis 08.11.2021.

Ggf. einen Arztbrief und/oder einen Entlassungsbericht des Krankenhauses einschließen.

Ausgang des SUE:

Vollständig abgeklungen ohne Folgen Abgeklungen mit Folgen Anhaltend Unbekannt Tod

Datum der Wiederherstellung: **08 11 2021**
Tag Monat Jahr

Autopsie: Nein Ja (Ergebnisse hinzufügen, falls verfügbar) Todesursache:

Beurteilung der Kausalbeziehung zur Intervention:

Definitiv Wahrscheinlich Möglich Unwahrscheinlich Keine Nicht einstuftbar

Name des Arztes: **Dr. Acula**

Tel.-Nr.: **0451 123456789**

01.12.2021

Acula

Datum

V 03
Seite 45

Unterschrift

Schwangerschaft



- ▶ Grundsätzlich sind schwangere Patientinnen von der Studienteilnahme ausgeschlossen
- ▶ Aufklärung: **Verpflichtung zu Verhütung!** Auch bei männlichen Studienteilnehmern muss sichergestellt werden, dass die Partnerin nicht schwanger wird!
- ▶ Bei Schwangerschaft der Partnerin eines Studienteilnehmers: Überwachung der Partnerin, der Schwangerschaft und des Kindes. **Mustertext Aufklärungsbogen vom AK-EK**
- ▶ Bei Schwangerschaft einer Studienteilnehmerin: Meldung an den Sponsor, sofortiger Abbruch der Studientherapie, Beobachtung der Schwangerschaft und Nachverfolgung des Gesundheitszustandes der Mutter und des Kindes





Eine Studienpatientin erleidet während der Verabreichung der Studienmedikation einen schweren Schock und muss stationär aufgenommen und einige Tage behandelt werden. Sie sind sich sicher, dass ein direkter Zusammenhang mit der Prüfmedikation gegeben ist, können aber in der Fachinformation oder der IB nichts darüber finden. Es handelt sich um:

Take Home Messages

- AE: **jedes nachteilige medizinische Ereignis nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit dieser Behandlung oder im Zusammenhang mit der Studie**
- SAE: **Meldung innerhalb von 24 Stunden**
 - stationäre Behandlung oder deren Verlängerung
 - bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität,
 - kongenitalen Anomalie oder Geburtsfehler,
 - ist lebensbedrohlich
 - Tod
- SUSAR
 - Zusammenhang mit der Medikation
 - schwerwiegend
 - unerwartet

HABEN SIE NOCH FRAGEN?

