

Meldung von unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen – Sicht der pharmazeutischen Industrie

Dr. med. Reinhard Schließ
Global Medical Safety Surveillance, Clinical Interface

23. Jahrestagung des AK Medizinische Ethikkommissionen
Berlin, 11.11.2005

Meldung von unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen – Sicht der pharmazeutischen Industrie

Themen:

- Interne Prozesse zur Erfüllung der gesetzlichen Meldeverpflichtungen in einem global tätigen Unternehmen am Beispiel Schering AG.
- Meldepflichten nach Implementierung der EU clinical trial directive – "SUSAR-reporting"
- Praktische Erfahrungen während der Implementierungsphase.
- Problemfelder der SUSAR- Einzelfall-Meldungen
- Offene Fragen.
- Zusammenfassung

Typische Kennzahlen zu Pharmakovigilanz Aktivitäten der Schering Gruppe:

(Zahlenangabe repräsentieren Größenordnungen)

Vermarktete Produkte insgesamt weltweit: ca	200
Davon Hauptumsatzträger (> 100 Mio):	10
Gemeldete vermutete Nebenwirkungen p.a.:	> 20.000
Davon "schwerwiegende"(serious):	> 6.000
Aus klinischen Prüfungen (ca 50 IMP's; > 100 Studien):	
Gemeldete Fälle insgesamt :	1800
Davon: SAE's	1400
SAR's	300
SUSAR's	100

Typische Kennzahlen zu Pharmakovigilanz Aktivitäten II

Mitarbeiter > 160 (weltweit)

Davon Ärzte (fachliche Risiko-Bewertung): 35

Post marketing / Spontanmeldungen:

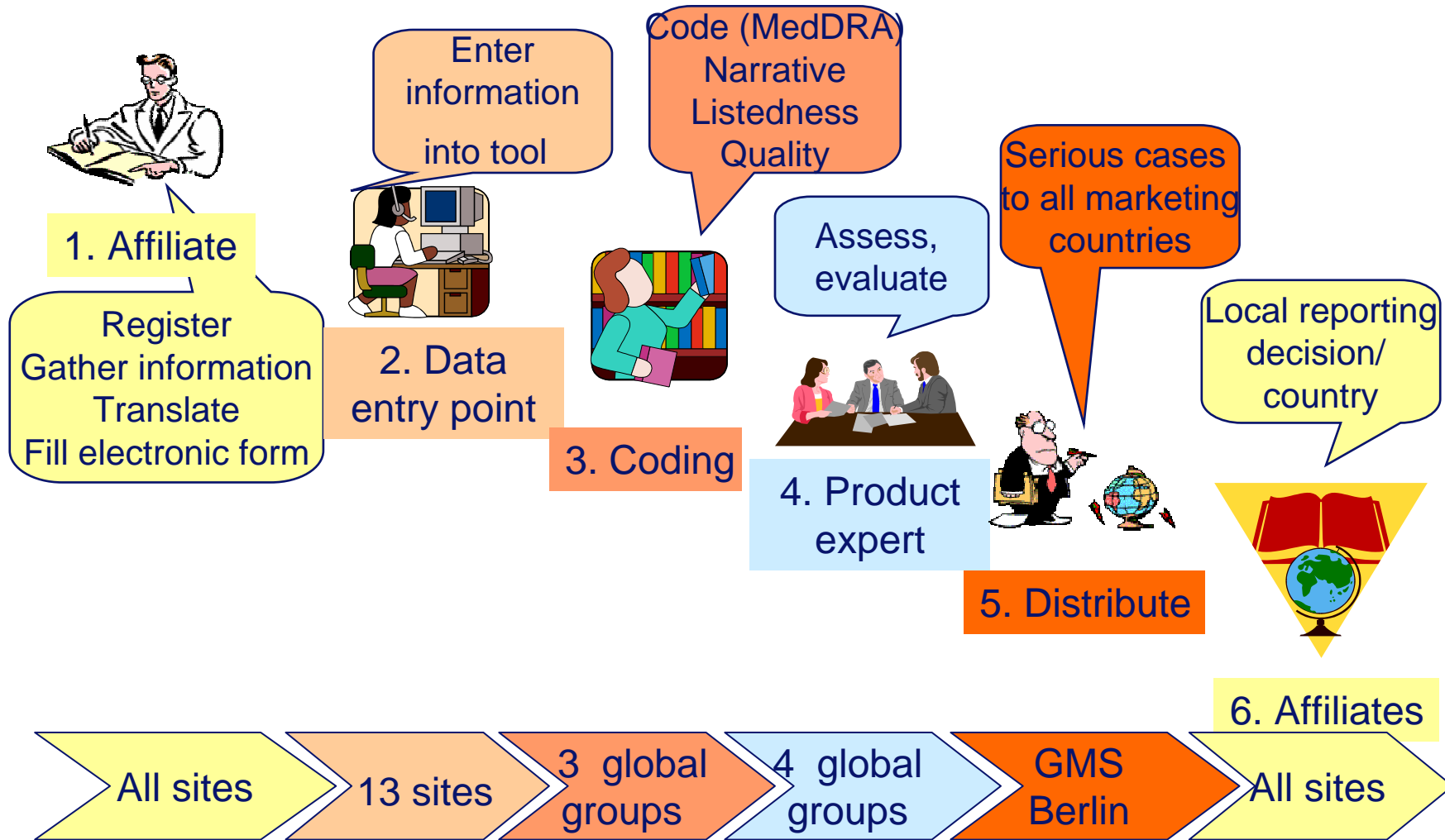
Unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen

– **Bewertung durch Ärzte aus den entsprechenden Fachgruppen**
(neue Risiken? Änderung des Nutzen/Risikos?)

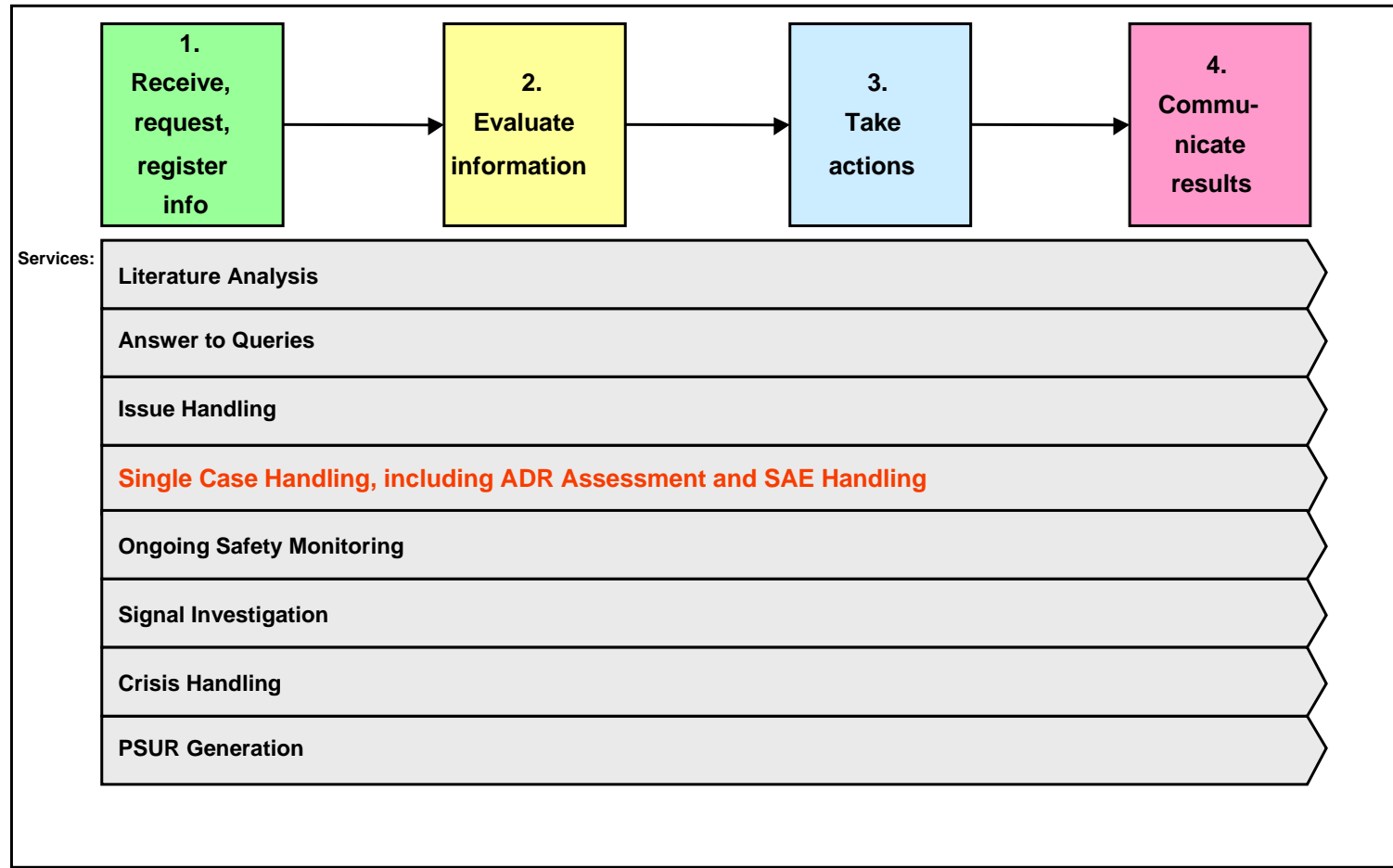
Klinische Entwicklungsprodukte

werden von einem **fachkompetenten Arzt** bzgl. aller sicherheitsrelevanter Fragen begleitet (**“drug safety manager”**). Alle SAE's sowie relevante AE's werden von ihm bewertet und ggf. Massnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen und veranlasst.

Verarbeitung von Spontanmeldungen



Die Arbeitsabläufe in der Arzneimittelsicherheit sind auf Qualität und Effizienz hin strukturiert und in SOP's und WP's beschrieben.



Allgemeine Ziele der Arzneimittelsicherheit

....woran werden wir gemessen?

Für Marktprodukte + klinische Entwicklungsprojekte:

- Bestmögliche Patientensicherheit und ethische medizinisches Risikomanagement bei Einsatz von Produkten der Schering Gruppe weltweit.
- Erfüllung aller Meldepflichten und Regularien (“Compliance”) mit effizientem Ressourceneinsatz
- Frühest mögliche Erkennung von neuen Risiken (“signal detection”) für Patienten.
- Proaktive Planung von möglichen Massnahmen zur Risikominimierung (“safety risk management”)

Meldung von unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen – Sicht der pharmazeutischen Industrie

Themen:

- Interne Prozesse zur Erfüllung der gesetzlichen Meldeverpflichtungen in einem global tätigen Unternehmen am Beispiel Schering AG.
- **Meldepflichten nach Implementierung der EU clinical trial directive – "SUSAR-reporting"**
 - Praktische Erfahrungen während der Implementierungsphase.
 - Problemfelder der SUSAR- Einzelfall-Meldungen
 - Offene Fragen.
 - Zusammenfassung

Regularien aus Sicht der Arzneimittelsicherheit

- **Aus unserem Selbstverständnis heraus begrüßen und unterstützen wir alle Regularien zur Pharmakovigilanz, die geeignet sind, eine Verbesserung der Patientensicherheit in der Arzneimitteltherapie zu erreichen.**
- **Wir befürworten gleichfalls die Erweiterung der Pharmakovigilanz über den post- Marketingbereich hinaus in den Bereich der klinischen Entwicklung mit dem Ziel, die Sicherheit der Patienten in klinischen Studien zu erhöhen und neue Risiken von Entwicklungsprodukten so früh wie möglich zu erkennen.**

Erklärte Ziele der EU Clinical Trial Directive 2001/20/EC:

“Better protection of clinical trial subjects and make EU a more attractive place for clinical research.”

- **Protection of patients and public health**
- **Implementation of GCP**
- **Harmonization of EU Regulations for Clinical Trial Authorization (CTA)**
 - structure of documentation,
 - Approval Procedures,
 - Time lines
- **Increase of transparency by EU database on clinical trials**

EU Guidance Documents



EUROPEAN COMMISSION
ENTERPRISE DIRECTORATE-GENERAL

Single market : management & legislation for consumer goods
Pharmaceuticals : regulatory framework and market authorisations

Brussels,
ENTR/CT 3

Revision 1

**Detailed guidance on the collection, verification
and presentation of adverse reaction reports arising
from clinical trials on medicinal products for
human use**

April 2004



EUROPEAN COMMISSION
ENTERPRISE DIRECTORATE-GENERAL

Single market : management & legislation for consumer goods
Pharmaceuticals : regulatory framework and market authorisations

Brussels,
ENTR/CT 4

Revision 1

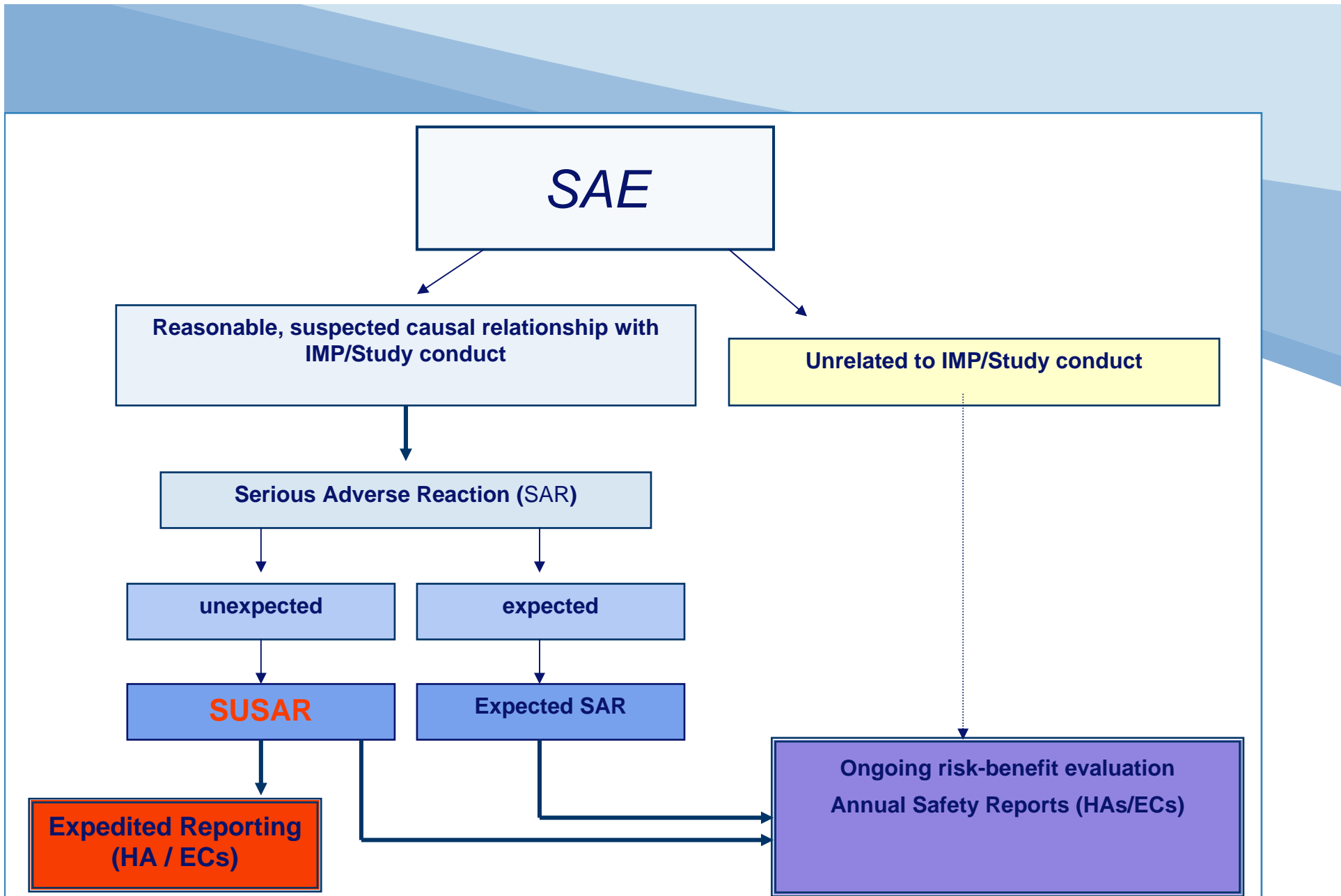
**Detailed guidance on the European database of
Suspected Unexpected Serious Adverse
Reactions
(Eudravigilance – Clinical Trial Module)**

April 2004

After the „final“ version was issued April 2003, revision 1 was received April 2004.
Revision 2 in 2006?

EU CT Directive – neue Begriffsprägungen:

IMP	Investigational medicinal product - “clinical trial” versus “non-interv. study”
SAR	Serious adverse Reaction
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse Reaction



Anforderungen an Sponsoren zur Bewertung von SUSARs

SUSAR Identifizierung und Risiko-Bewertung erfordert medizinisch wissenschaftliche Expertise des betreffenden Fachgebietes und Kenntnis des Prüfplans / Prüferinformation der Studie:

- “reasonable, suspected causal relationship with IMP...?”
- “expectedness”: Benötigt Kenntnis der Studien-Prüferinformation (“IB”) als Referenzdokument .
- SUSAR = neues medizinisch relevantes Risiko?
Wenn NEIN – keine Sofortmaßnahmen
Wenn JA (SUSAR=“safety Signal”): sofortige Prüferinformation (“Dear Investigator letter”), Änderungen der Prüferinformation und ggf der Patientenaufklärung + erneute Nutzen / Risiko Bewertung der Studie insgesamt.

Aus "Detailed Guidance" / EU-CT Directive:

Was muss aus klinischen Studien an die zuständige Behörde und an die **Ethikkommission(en)** gemeldet werden ?

- „SUSARs“ : **S**uspected **U**nexpected **S**erious **A**dverse **R**eactions
 - which occur in the concerned trial
 - which occur in other trials with **same IMP (EU and non-EU trials!!)**
 - which are reported as spontaneous pm reports or from literature
 - Serious expected ADRs with unexpected outcome
 - Clinically important increase in reporting rate of expected SADR
 - Post study SUSARs
 - SAEs which could be associated with conduct of the trial and could adversely affect safety of the subjects
- (nicht in GCP-Verordg.):
- Lack of efficacy if seen as significant hazard to study population
 - Major safety findings from newly completed animal studies

Meldung von unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen – Sicht der pharmazeutischen Industrie

Themen:

- Interne Prozesse zur Erfüllung der gesetzlichen Meldeverpflichtungen in einem global tätigen Unternehmen am Beispiel Schering AG.
- Meldepflichten nach Implementierung der EU clinical trial directive –"SUSAR-reporting"
- **Praktische Erfahrungen während der Implementierungsphase.**
 - Problemfelder der SUSAR- Einzelfall-Meldungen
 - Offene Fragen.
 - Zusammenfassung

Erfahrungen mit SUSAR Meldungen an Ethikkommissionen

Einzelne Beispiele früher Erfahrung:

- Reaktion auf SUSAR- Meldung aus einem anderen EU-Land: Anforderung einer ausführlichen, erklärenden Fallbeschreibung mit Androhung die Studie zu stoppen, wenn ein kurzfristig gesetzter Termin nicht eingehalten wird.
- Ablehnung von SUSAR Meldung mit Bitte, diese and den leitenden Prüfarzt zur medizinischen Bewertung zu schicken.
- Landesweit generelle Ablehnung von SUSAR Meldungen an EC.
- Einzelne Kostenforderungen pro SUSAR in D.

Von deutschen Ethikkommissionen eher wenig Reaktionen... (?).

UK – “open letter to sponsors....” (23.9.2005):

SUSAR-Meldungen werden nur noch aus UK akzeptiert. “Quarterly safety reports” zusammen mit einer Bewertung der Patientenrisiken ersetzen Einzelfallberichte aus anderen Ländern.

Handhabung der SUSAR Entblindung

- Viel diskutiertes Problem: Entblindung nur für Teile des Teams (z.B. Personal der Arzneimittelsicherheit)?

Aktuell implementierter Prozess:

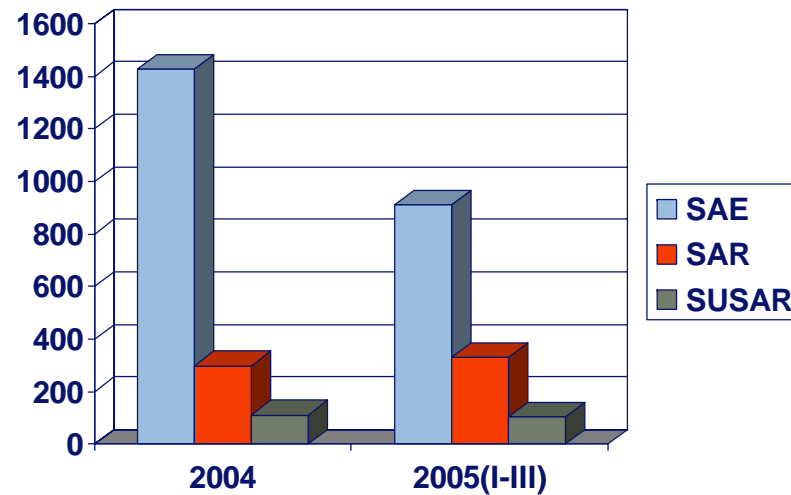
- SUSAR Identifizierung =Ärztliche Bewertung:“drug safety manager”
- Veranlassung der Entblindung in der safety Datenbank
- Reporting (zust. Behörde und Ethikk.; + ggf an DMCs)
- Entblindete SUSAR information ist zugänglich auch für das klinische “study team” (“Offene Entblindung”)

Vorteile:

- Vermeidung von unterschiedlichem Sicherheitsverständnis im Studienteam und Kommunikationsblockaden
- Vermeidung von Ressourcenproblemen

Häufigkeit von SAE, SAR und SUSAR- Meldungen

- Anzahl SUSARs im Mittel < 10% aller Einzelfälle
- SUSARs / Studie/ Jahr im Mittel 1 bis 2 SUSARs
- **Max.** SUSAR- Zahl pro Studie: 56 Fälle/Jahr (=ca 18% - onkologische Studie; entspricht ca 14SUSARs / Quartal)



Meldung von unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen – Sicht der pharmazeutischen Industrie

Themen:

- Interne Prozesse zur Erfüllung der gesetzlichen Meldeverpflichtungen in einem global tätigen Unternehmen am Beispiel Schering AG.
- Meldepflichten nach Implementierung der EU clinical trial directive –"SUSAR-reporting"
- Praktische Erfahrungen während der Implementierungsphase.
- **Problemfelder der SUSAR- Einzelfall-Meldungen**
- Offene Fragen.
- Zusammenfassung

Problemfelder der SUSAR- Einzelfall-Meldungen:

- Unklare Anzeigepflichten bei IMPs, die in Kooperation mit mehr als einem PU und/oder akademischen Institutionen entwickelt werden (komplexes “cross-reporting”; Mehrfachmeldungen)
- Unklare medizinische Verantwortung für die Bewertung / Konsequenzen aus der erhaltenen SUSAR-Information.
(Wer entscheidet auf welcher Basis über mögliche Massnahmen in den jeweiligen Studien mit demselben IMP aber verschiedenen Sponsoren bzw. Investigator-Sponsoren?)
- SUSAR-Meldung an EC mit Hilfe von “quarterly line listings” erscheint für unser Entwicklungsportfolio bislang nicht für alle Studien sinnvoll (zu geringe Anzahl; zu wenig Detail – Info zur Bewertung.)
- Abgrenzung der Verpflichtung nach GCP-Verordg. und nach §63b (insbesondere bei Phase IV und externe Sponsoren).

Problemfelder der SUSAR- Einzelfall-Meldungen:

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen anzeigen

An wen ist die Anzeige zu richten?

ENTR/CT3

	Einzel- fälle	Liste der SARs	Liste der SUSARs	Jahres- bericht	Abschluss- bericht
BfArM/PEI	+	+	-	+	+
CAs der EU	+	+	-	+	-
Ethik- Komm.	+ CT/MS	+	+	+	+
Prüfärzte	- (D:GCP +)	-	+ (blind)	-	-

Problemfelder der SUSAR- Einzelfall-Meldungen:

Meldung von SUSARs an CA, EK und Prüfer

Detailed Guidance ENTR/CT3:

- wenn AM in mindestens einem EU-MS zugelassen, sind nur SUSARs aus betroffener Studie zu melden
- wenn AM nicht in der EU zugelassen, ist auch aus anderen Quellen zu melden

GCP-VO hierzu nicht eindeutig

- sachgerechte Differenzierung und Interpretation im Sinne des EU-Rechts erforderlich

Meldung von unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen – Sicht der pharmazeutischen Industrie

Themen:

- Interne Prozesse zur Erfüllung der gesetzlichen Meldeverpflichtungen in einem global tätigen Unternehmen am Beispiel Schering AG.
- Meldepflichten nach Implementierung der EU clinical trial directive –"SUSAR-reporting"
- Praktische Erfahrungen während der Implementierungsphase.
- Problemfelder der SUSAR- Einzelfall-Meldungen
- **Offene Fragen.**
- Zusammenfassung

Problemfelder der SUSAR- Einzelfall-Meldungen:

Offene Fragen:

- Welchen Beitrag zur Verbesserung der Sicherheit der Patienten in klinischen Studien leisten SUSAR -Einzelfall-Meldungen an Ethikkommissionen aus einer multinationalen Multicenterstudie?
- Inwieweit ist eine fachlich medizinischen Bewertung von SUSARs in Bezug auf Existenz eines neuen Risikos für die Studienpatienten eine Aufgabe der Ethikkommissionen?
- Welche Ethikkommission entscheidet bei multinationalen Studien über Konsequenzen (für alle Zentren)?
- Wie lässt sich eine Risikobewertung von SUSARs durch Ethikkommissionen von den Aufgaben eines “Data Monitoring Committee (DMC)” abgrenzen?
- Wie lässt sich BIAS (Selektionbias) von Prüfern in Deutschland verhindern, die entsprechend der GCP-Verordnung SUSAR Einzelfälle (entblindet) erhalten? Wie verhindert man dabei, das Patienten unterschiedliche Informationen zu Risiken erhalten?

Meldung von unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen – Sicht der pharmazeutischen Industrie

Themen:

- Interne Prozesse zur Erfüllung der gesetzlichen Meldeverpflichtungen in einem global tätigen Unternehmen am Beispiel Schering AG.
- Meldepflichten nach Implementierung der EU clinical trial directive –"SUSAR-reporting"
- Praktische Erfahrungen während der Implementierungsphase.
- Problemfelder der SUSAR- Einzelfall-Meldungen
- Offene Fragen.
- **Zusammenfassung**

SUSAR-Meldungen - Sicht der Pharm. Industrie

Zusammenfassung:

- ✚ Alle Maßnahmen, die geeignet sind, bestmögliche Sicherheit der Patienten in klinischen Studien zusammen mit frühest möglicher Erkennung von neuen Risiken zu erreichen. Dies hilft gleichzeitig, Risiken für den pharm. Unternehmer zu minimieren.
- ✚ „SUSAR reporting“ als Konzept, Meldeverpflichtungen aus klinischen Studien auf medizinisch sinnvolle Information zu Sicherheitsrisiken zu fokussieren.
- ✚ Aufbau einer internationalen, einheitlichen Pharmakovigilanz – Datenbank.
- ▬ Internationale (EU) Harmonisierung nicht weitgehend genug.

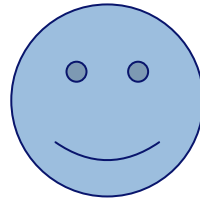
SUSAR-Meldungen - Sicht der Pharm. Industrie

Verbesserungsbedarf und - Wünsche:

- Beseitigung der Überschneidungen und Unklarheiten bzgl. Meldungen nach § 63b und GCP-Verordnung
- Einheitliche und einfache Meldeverpflichtungen in allen EU –MS
- Zentrale electr. SUSAR-Meldung in EU (EMEA -Datenbank)

- Ersatz der SUSAR – Einzelfallmeldung („expedited reporting“) an Ethikkommissionen (+ Prüfer in D.) zugunsten periodischer (ggf. auch ad-hoc) Information von medizinisch relevanter Information zu Änderungen der Risiken in der Studie, sowie die „updates“ des sich entwickelnde Sicherheitsprofil des IMP (siehe **CIOMS VI report**, Seiten 177 ff).
- Vereinheitlichung der Meldeverpflichtungen global.

Danke



Fragen ?