



Hvordan bruger vi sikkerhedsdata i et lægemiddelfirma?

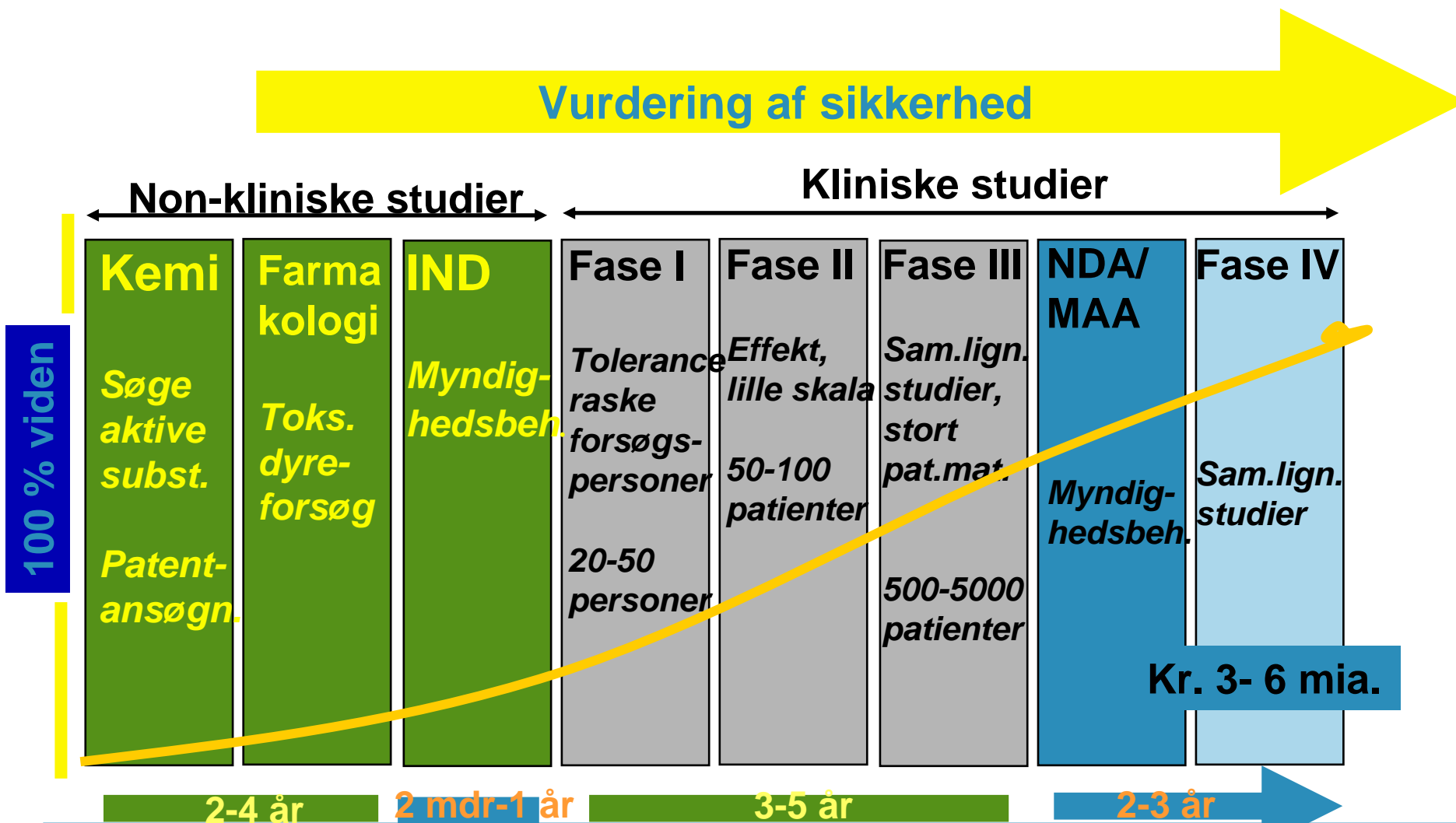
Ebbe Englev, læge

Medicinsk direktør

Abbott Laboratories A/S

Forsknings-/udviklingsprocessen

10-15 år fra idé til færdigt produkt



Udfordringer!

- **Udviklingsfasen**

- Lille patientpopulation
- Dosering
- Behandlingsvarighed
- Opfølgning
- Kontrolleret miljø
- In-/eksklusionskriterier
- Behandling kun på indikation
- Børn!
- Ældre!
- Gravide!
- Ammende!
- ?

- **Efter markedsføring**

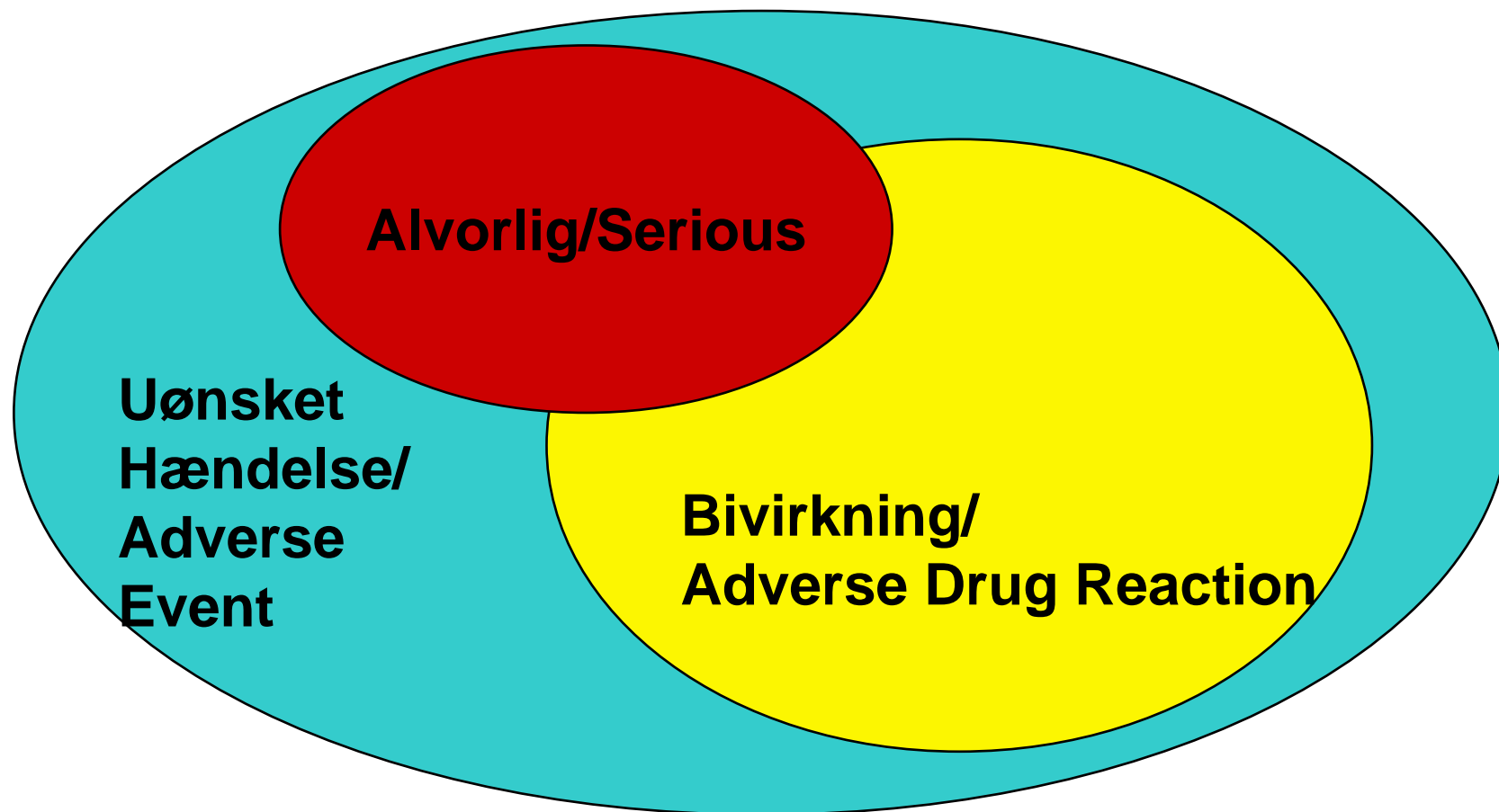
- Inhomogen patientpopulation
- Under- (over?)rapportering
- Kasuistiske meddelelser
- Børn!
- Ældre!
- Gravide!
- Ammende!
- ?

Rapportering af uønskede hændelser i kliniske forsøg (1)

- *Alle kliniske forsøg vurderes og godkendes af Lægemiddelstyrelsen og Videnskabsetisk Komité*
- Alle uønskede medicinske hændelser registreres i patientskema (CRF)
- Alle **alvorlige** uønskede medicinske hændelser rapporteres omgående til SPONSOR
 - Alvorlige hændelser, som medfører/er:
 - Død
 - Livstruende
 - Hospitalsindlæggelse
 - Forlænget hospitalsindlæggelse
 - Vedvarende/betydelig invaliditet, uarbejdsdygtighed
 - Medfødt misdannelse
 - Fødselsskade



Definitioner



Rapportering af uønskede hændelser i kliniske forsøg (2)

- Alle **alvorlige** og **uventede** medicinske hændelser, hvor der mistænkes at være en årsagssammenhæng med medicinen rapporteres straks* af SPONSOR til Lægemiddelstyrelsen
 - * 15 dage / 7 dage (død/livstruende)
- Sikkerhedsrapport 1 gang årligt til Lægemiddelstyrelsen og Videnskabsetisk Komité
- *Alle kliniske forsøg afrapporteres til Lægemiddelstyrelsen og Videnskabsetisk Komité*
 - *I forsøgsrapporten gøres specifikt rede for observerede bivirkninger.*



Markedsføringstilladelsen

- **Produktresuméet!**
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal have:
 - Sagkyndig person for lægemiddelovervågning
 - Oprette/drive af 'Pharmacovigilance'-system
 - Føre detaljerede fortegnelser over alle formodede bivirkninger
 - Indberette alle formodede alvorlige bivirkninger indenfor 15 dage
 - Danmark og 3. lande
 - Indberette alle andre oplysninger, som kan have betydning for vurdering af fordele/ulemper ved lægemidlet
 - Forelægge sikkerhedsopdateringer, PSUR (anmodning/DLP)
 - Sikre at anmodninger om yderligere oplysninger besvares hurtigt og fuldstændigt
 - Fremsende enhver relevant oplysning vedr. fordele/ulemper

Risk Management Plan (I)

CHMP/ICH

- Part I
 - En 'Safety Specification'
 - En Pharmacovigilance Plan

- Part II
 - En evaluering af behovet for 'risikominimeringsaktiviteter'

Og hvis der er behov for yderligere (dvs. ikke-rutine) risikominimeringsaktiviteter:

- En risikominimeringsplan

Risk Management Plan (II)

CHMP/ICH

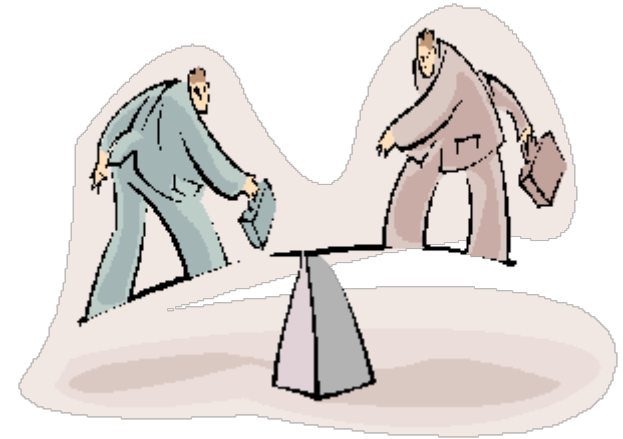
- Resumé - Safety Specifikation:

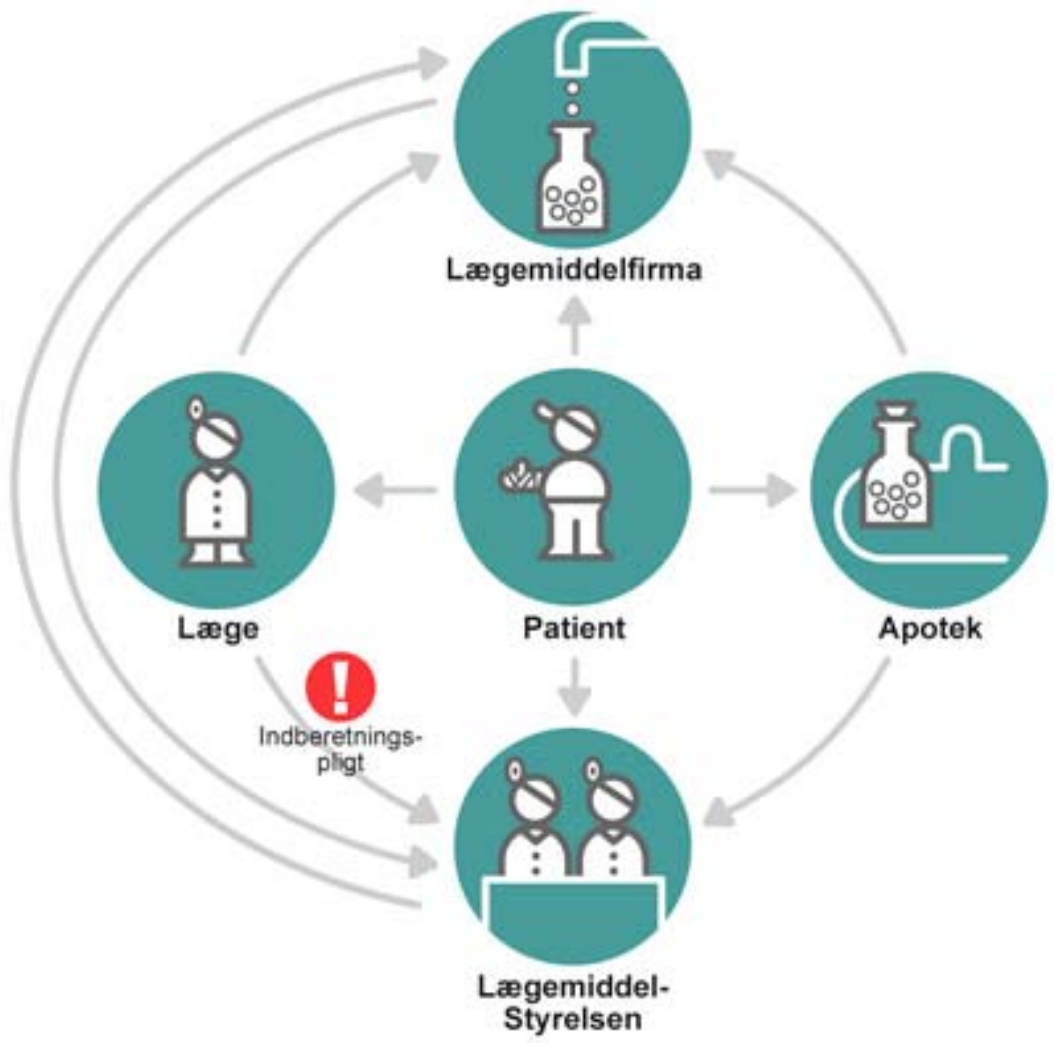
- Betydende *identificerede* risici
- Betydende *mulige* risici
- Betydende *manglende information*

- Pharmacovigilance Plan:

- Rutinemæssig lægemiddelovervågning:

- Systemer/processer til indsamling/sammenligning af bivirkningsinformation
- Rapportering
 - Straks
 - Periodiske sikkerhedsopdateringer (PSUR)
- Overvågning af sikkerhedsprofilen
 - Signal detektion, evaluering, opdatering af SPC, samarbejde med myndigheder





Kilder til bivirkningsinformation



Periodiske sikkerhedsopdateringer (PSUR)(1)

- Beskrivelse af lægemidlet og evt. tidl. sikkerhedsopdateringer
- Verdensomspændende oversigt over markedsføringstilladelser
- Oversigt over sikkerhedsmæssige initiativer
- Godkendt produktresumé og planlagte ændringer
- Begrundet skøn over antal patienter, der er behandlet med lægemidlet i den aktuelle periode

Periodiske sikkerhedsopdateringer (PSUR)(2)

- Fortegnelse over og gennemgang af alle formodede bivirkninger registreret i den aktuelle periode, herunder
 - Alle alvorlige og ikke alvorlige bivirkninger
 - Indberetninger fra patienter og pårørende
- Præsentation af gennemførte og planlagte sikkerhedsundersøgelser og relevant videnskabelig litteratur
- Videnskabelig vurdering af fordele og ulemper
- **Konklusion:**
 - Angivelse af sikkerhedsdata, der ikke er i overensstemmelse med hidtidige erfaringer
 - Forslag til eventuelle nye sikkerhedsmæssige initiativer

Pharmacovigilance Plan

(hvis behov for yderligere aktiviteter)

- Handlingsplan for 'safety issues':
 - Safety issue
 - (For)mål med aktiviteterne
 - Aktiviteter
 - Baggrund
 - Sponsors overvågning af safety issue og aktiviteter
 - Milepæle for evaluering og rapportering
- Resumé over aktiviteter

Metodologi???



Metodologi

Pharmacovigilance Plan

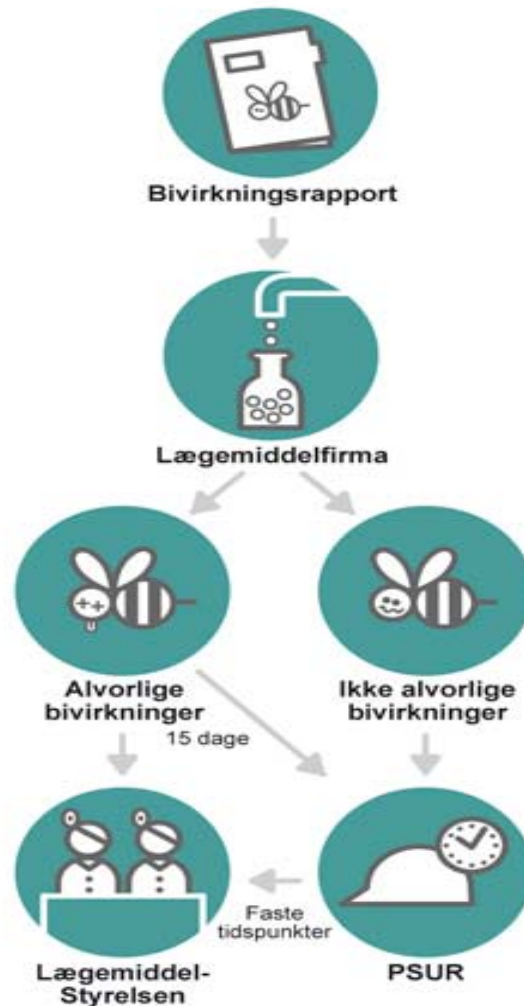
- *Passiv overvågning*
 - *Spontane rapporter*
 - *Serier af kasuistikker*
- *Stimuleret rapportering*
- *Aktiv overvågning*
 - *'Risk management program'*
 - *Udvalgte klinikker (sentinel sites)*
 - *'Drug Event Monitoring'*
 - *Registre*
- *Komparative observationelle us.*
 - *Tværsnitsnitsus.*
 - *Case-control us.*
 - *Kohorte us*
- **Målrettede kliniske forsøg**
 - PK/PD
 - Subpopulationer
 - 'Large simple trials'
- **Deskriptive undersøgelser**
 - Sygd. naturlige forløb
 - 'Drug Utilization Study'

Lægemiddelovervågning

- 'Safety signaler'
 - Enkelte eller multiple veldokumenterede kasuistikker
 - Non-kliniske fund
 - Erfaring med andre lign. produkter i samme klasse
 - Andre data
- Evaluering
 - Omfang af hændelsen
 - Risikopopulation
 - Ændringer i risiko over tid
 - Biologisk plausibel
 - Positiv seponerings-/reexponeringsreaktion
 - Tid til debut
 - Andre faktorer



Hvad sker der med bivirkningsrapporten?



Lif Brochure, 2005