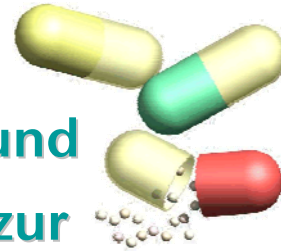


# Dokumentation und Kommunikation zur Pharmakovigilanz



- Pharmakon(gr.) - Arzneimittel sowie
- Vigilanz(lat.) – Wachsamkeit bzw. Aufmerksamkeit

Manfred Criegee-Rieck  
(AG Arzneimittel-Informationssysteme - GMDS)

zur Jahrestagung 2008 der HL7 Benutzergruppe Deutschland - HL7 verbindet!



13/12/2006

Jahrestagung 2008 der HL7 Benutzergruppe Deutschland - HL7 verbindet!



## Pharmakovigilanz

- ... umfasst laut WHO\* alle Aktivitäten, die sich mit der Aufdeckung, Bewertung, dem Verstehen und der Prävention von Nebenwirkungen oder von anderen Arzneimittel-bezogenen Problemen befassen.
- Insbesondere Risikobewertung und Risikokommunikation bei der Therapie mit Arzneimitteln

\* WHO Monitoring Centre (Upsalla) 2004: Ensuring the safe use of medicines

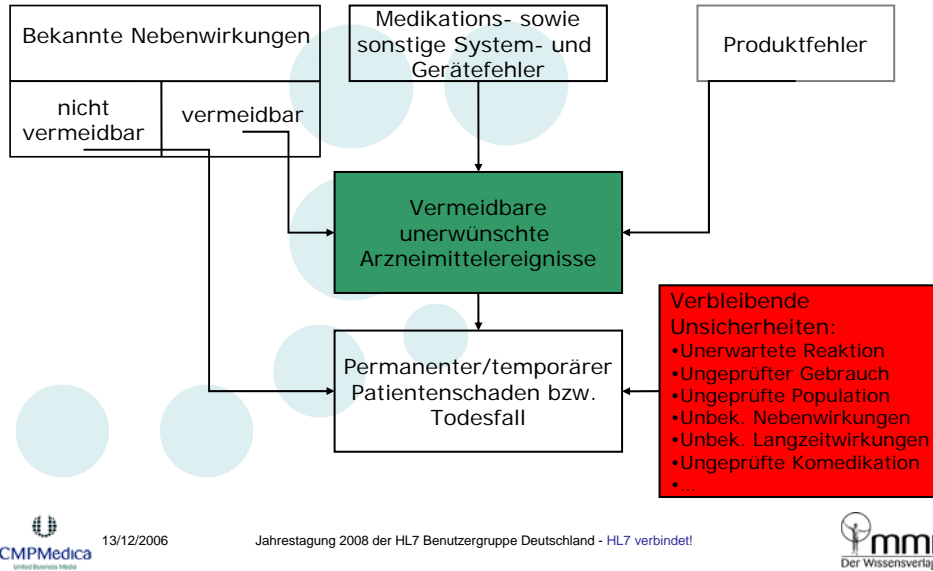


13/12/2006

Jahrestagung 2008 der HL7 Benutzergruppe Deutschland - HL7 verbindet!



## Erkennen und Vermeiden von Risiken bei der Arzneimitteltherapie



## Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)

### Einige Definitionen (international):

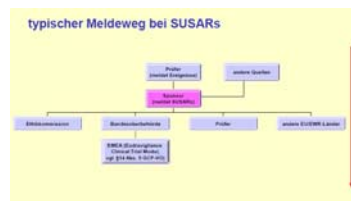
- **Adverse Event (AE) = Unerwünschtes Ereignis:**  
- jede Gesundheitsstörung unabhängig vom Kausalzusammenhang
- **Adverse Drug Event (ADE):**  
- Gesundheitsstörung im Zusammenhang mit Arzneimitteltherapie
- **Adverse Drug Reaction (ADR):**  
- Gesundheitsstörung auch bei sach(zulassungs)gemässer Arzneimitteltherapie
- **Der Begriff UAW umfasst ADE und ADR**

## Unerwünschte Arzneimittelwirkung

- **Pharmakovigilanz: Erkennen & Dokumentieren sowie Kommunizieren & Analysieren & Bewerten von UAW als auch die Anwendung dieser Erkenntnisse in künftigen Therapieprozessen (Informieren!)**

## Pre- und Post Marketing Surveillance

- **PSUR – Periodic Safety Update Reports (vor Marktzulassung)**
  - **SUSARs - All Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions**
- **Spontanerfassung (nach Marktzulassung)**
  - **ADRs – Adverse Drug Reactions / ICSRs - Individual Case Safety Reports**



## Fokus auf

- **Frühe Erkennung von unbekanntem (Sicherheits)Problemen**
- Erkennen von anwachsenden Häufigkeiten
- Identifizieren von Risikofaktoren
- Quantifizieren von Risiken
- Prävention vor unnötigen Risiken

Quantifizierung der Probleme?

A. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind unter den Top 10 der Todesursachen (Lazarou J. et al., JAMA, 1998)

B. Relevante Kosten im Gesundheitswesen (Ernst & Grizzle: "... the cost of drug-related morbidity and mortality exceeded \$177.4 billion in 2000", J Am Pharm Assoc. 2001)

.....

## Fiktives Beispiel

- **Neuer Wirkstoff wird an 1500 (gesunden) Probanden (Studenten) getestet.**
  - Zulassung erfolgt!
  - Verabreichung an > 60-jährige multimorbide Patienten mit ~ 5 weiteren, zeitgleich verabreichten Medikamenten
  - Arzneimittelwechselwirkungen ?
  - Seltene Nebenwirkungen (1 : 10.000)?
  - Sehr seltene, schwere Reaktion (1 : 100.000) ?
  - ...

Verbleibende Unsicherheiten:

- Ungeprüfter Gebrauch
- Ungeprüfte Population
- Unbek. Nebenwirkungen
- Unbek. Langzeitwirkungen
- Ungeprüfte Komedikation

Quelle: AkdÄ

# Fokus: post marketing surveillance\*

## Historie

- ...
- **1997: Arzneimittelzulassung Cerivastatin (Lipobay)**
  - 1998: erster Todesfall wird gemeldet
  - 2000: erster Todesfall in USA gemeldet
  - Anfang 2001: weitere Meldungen über Todesfälle
  - August 2001: Marktrücknahme
- ...

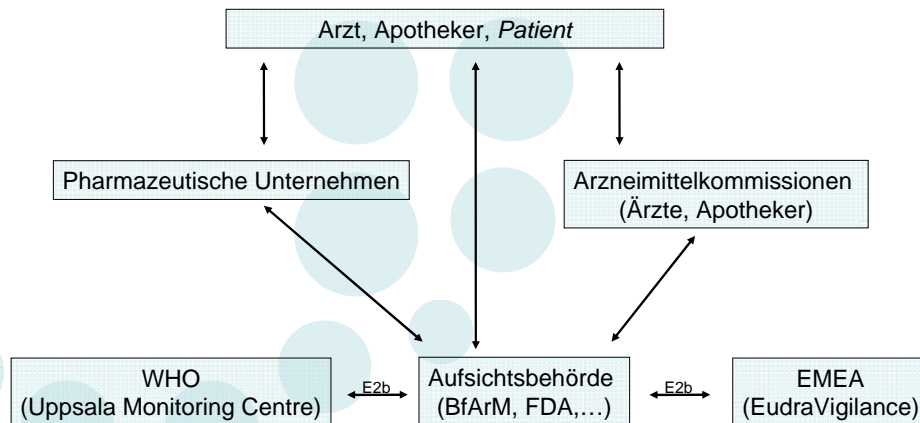
### the example of cerivastatin

Cerivastatin was first approved as a lipid-regulating agent in 1997. By 2000 a total of 549 cases of rhabdomyolysis associated with cerivastatin use had been reported to the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden. Consequently a signal was issued regarding an association between cerivastatin, myopathy and rhabdomyolysis.

In November 1999 in the United States, and in March 2000 in Canada, prescribing information was changed to include a contraindication for the combined use of cerivastatin and gemfibrozil, another lipid-regulating medicine. A similar action was taken in Australia in February 2001, and a warning issued to alert prescribers to the possibility of rhabdomyolysis occurring with all statins. In June 2001 Europe-wide regulatory action was taken to contraindicate the combined use of cerivastatin and gemfibrozil. On 8 August 2001, the manufacturer voluntarily withdrew cerivastatin from the market on the grounds of an increased risk of rhabdomyolysis, particularly when used in combination with gemfibrozil.

\*FDA 1999: Managing the risks from medical product use

## Informationsübermittlung - Spontanerfassung



## Anwendungsfall: Spontanmeldungen

- Ziel: Entdeckung unerwarteter Nebenwirkungen, unerwünschter Begleiterscheinungen, bisher nicht registrierter Risiken
- Querschnittsstudie (European Pharmacovigilance Research Group):
  - „Underreporting“
  - sowie
  - dürftige, ungenaue, heterogene Daten
  - aufwändige Erfassungshoher Arbeitsaufwand
  - dezentrale Prozesse mit defizitärer Koordination

The image shows a paper form and a digital web interface for reporting adverse drug reactions. The paper form is from the BfArM (Federal Institute for Drugs and Medical Devices) and is titled 'BERICHT ÜBER UNERWÜNSCHTE ARZNEITTELWIRKUNGEN'. It contains fields for patient name, date, drug name, and symptoms. The web interface is from the Arzneimittelkommission der deutschen Ärztschaft and provides instructions for reporting, such as 'Bitte übermitteln Sie diesen Bericht verschlüsselt' and 'Bitte geben Sie die genaue Dosis an'. It also includes a form for entering patient data like 'Geburtsdatum' and 'Geschlecht'.

## Fortschritte zeigen sich:

- bei der Standardisierung von UAW-Sprachen
- bei der Standardisierung von Dokumentformaten zu elektronischen Meldungen
- In der Vernetzung von nationalen UAW-Datenbanken
- Abschaffung der Informationsübermittlung per Papier
- Wechsel von z.T. qualitativ hochwertigen Freitextberichten zu UAW-Reports in vorgegebenen Formaten und standardisierten relevanten Inhalten
- Kontinuierliche Ermittlung von Signalen(Transparenzdaten) zur zeitnahen Steuerung mit Hilfe DataMining und BI-Tools von Datawarehouses

## Wesentliche Grundlagen für „ePharmacovigilance“

- **Datenstandards**
  - Nutzung und Verbreitung existierender Standards
    - SDTM - Study Data Tabulation Model (CDISC)
    - ICSR (HL7)
    - PIM – Product Information Management (eCTD, SPC)
  - Entwicklungsaktivitäten
    - CDISC CDASH - Clinical Data Acquisition Standards Harmonization
    - BRIDG- Biomedical Research Integrated Domain Group (HL7, CDISC)
    - Terminologien(WHO-ART, MedDRA), Ontologien, Beschreibungssprachen(OWL, ...)

## Kodierschemata

- **WHO Adverse Reactions Terminology (ART)**
  - Katalog mit Begrifflichkeiten zu UAWs
    - 32 System-Organ Klassen
    - 180 High Level Terms zum Gruppieren von Preferred Terms
    - 2085 Preferred Terms zur Annotation von UAWs
    - 3445 Synonyme zu den Preferred Terms
- **MedDRA\* - Medical Dictionary for Regulatory Activities**
  - Medizinische Terminologie für UAWs
  - zur Risikokommunikation zwischen Hersteller und Behörde
  - ICH Standard
- **Mapping WHO-ART ↔ MedDRA**

\* is a registered trademark of the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA)

# Standards für Datenelemente / Leitfäden

## Efficacy Guidelines

New Codification as per November 2005 ([Click here for more details](#))

text size:  100 /  
Previously coded:

### Clinical Safety

E1	<a href="#">The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions</a>	
E2A	<a href="#">Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting</a>	
E2B(R3)	<a href="#">Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports</a>	E2B(M)
E2C(R1)	<a href="#">Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs</a>	E2C
	<b>Addendum to E2C: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs (in E2C(R1))</b>	E2CA
E2D	<a href="#">Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting</a>	
E2E	<a href="#">Pharmacovigilance Planning</a>	
E2F	<a href="#">Development Safety Update Report</a>	

### Clinical Study Reports

E3	<a href="#">Structure and Content of Clinical Study Reports</a>	
----	---	--

### Dose-Response Studies

E4	<a href="#">Dose-Response Information to Support Drug Registration</a>	
----	--	--

### Ethnic Factors

E5(R1)	<a href="#">Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data</a>	E5
--------	--	----

### Good Clinical Practice

E6(R1)	<a href="#">Good Clinical Practice</a>	E6
--------	--	----

Quelle: <http://www.ich.org/>

## Chancen durch Informations- und Kommunikationstechnologie

- **Verbessern der UAW-Berichte**
  - Verbessern der klinischen Erkennung von UAW
  - Verringern der damit verbundenen Arbeitslast
  - Verbessern der Datenqualität
- **Steigerung der Anzahl von UAW-Berichten**
  - Einsatz von automatischen Verfahren
  - Integration in klinische Prozesse
- **Verkürzen des Gesamtprozesses**

## Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)

Pharmakovigilanz: **Erkennen<sup>1</sup>** & **Dokumentieren<sup>2</sup>** sowie **Kommunizieren<sup>3</sup>** & **Analysieren<sup>4</sup>** & **Bewerten<sup>5</sup>** von UAW als auch die Anwendung dieser Erkenntnisse in künftigen Therapieprozessen (**Informieren<sup>6!</sup>**)

<sup>1</sup> Entscheidungsunterstützende Systeme (autom. UAW-Monitoring)

<sup>2</sup> HL7 CDA

<sup>3</sup> HL7 messages

<sup>4</sup> Datawarehouse/OLAP

<sup>5</sup> Data Mining – Mustererkennung

<sup>6</sup> Informationsintegration am klinischen Arbeitsplatz/ Wissensmanagement

Methoden

## Vorteile für alle Beteiligten

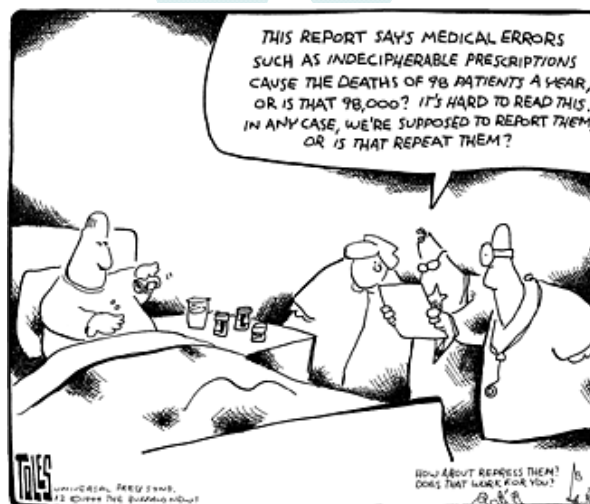
- **Therapiesicherheit und Lebensqualität** - Patient
- **Vertrauen „zum System“** - Ärzteschaft
- **Kosteneinsparungen** - Kostenträger
- **Subgruppenanalyse zur Verfeinerung des Wissens** – klinische Pharmakologie
- **Stringente Nutzen-Risiko Bewertung** – Zulassende Behörde
- **Vermeiden von Prozessen – Schwankung im Aktienkurs** – pharmazeutische Unternehmen

## Die Zukunft der Pharmakovigilanz

- Deutlicher Trend zu integrierten Systemen im Gesundheitswesen (eGA, ePA, eFA,...,EHR)
  - Zahlreiche US-Initiativen
  - EU Aktionsplan eHealth
  - -> Aspekte der Pharmakovigilanz finden Berücksichtigung in elektronischen Krankenakten
- Die Herausforderung „Semantische Interoperabilität“
  - LSPs(z.B. Smart Open Services for European Patients) in der EU
  - computable Semantic Interoperability(cSI)
  - ...
- Aber auch ... Systematische Evaluation der IT im Gesundheitswesen\*

\* Koppel 2005: "We found that a widely used CPOE system facilitated 22 of medication error risks!" bzw. Han 2005: "We have observed an unexpected increase in mortality coincident with CPOE implementation!"

## Vielen Dank!



TOLES©1999 The Buffalo News. Reprinted with permission of UNIVERSAL PRESS SYNDICATE. All rights reserved.