



BEOBACHTUNGSPLAN

Pharmakovigilanzuntersuchung zu ReFacto AF® in Deutschland und Österreich

Wirkstoffcode:	PF-05208756
Wirkstoffname:	Moroctocog alpha
Studiennummer:	B1831016 (3082B2-4420)
Version und Datum:	Original: 12. Januar 2009 Amendment 1: 21. Mai 2012 Amendment 2: 22. Oktober 2012

Dieses Dokument enthält vertrauliche Informationen, die Eigentum von Pfizer sind. Soweit nicht anderweitig schriftlich vereinbart, gilt die Annahme oder Einsichtnahme dieses Dokuments als Verpflichtung zur Vertraulichkeit und zum Schutz vor Verbreitung dieser Informationen (außer wenn unter geltendem Recht gefordert) und vor unbefugter Verwendung für nicht genehmigte Zwecke. Im Fall einer tatsächlichen oder vermutlichen Verletzung dieser Pflicht muss Pfizer unmittelbar benachrichtigt werden.

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	2
1. EINLEITUNG	3
1.1. Hintergrund und Rationale der Untersuchung	3
2. ZIELE DER UNTERSUCHUNG UND ENDPUNKTE	5
2.1. Endpunkte.....	5
3. STUDIENDESIGN.....	5
4. STUDIENPOPULATION	6
4.1. Einschlusskriterien	6
4.2. Ausschlusskriterien	6
5. STUDIENBEHANDLUNG UND -DAUER.....	6
6. STUDIENMASSNAHMEN.....	7
7. DATENAUSWERTUNG / STATISTISCHE METHODEN.....	9
8. DATENERFASSUNG UND DATENMANAGEMENT.....	9
8.1. Dokumentationsbögen / Elektronische Datenerfassung.....	9
8.2. Archivierung.....	10
9. MELDUNG UNERWÜNSCHTER EREIGNISSE.....	11
9.1 Unerwünschte Ereignisse	11
9.2 Erfassungszeitraum.....	11
9.3 Definition eines unerwünschten Ereignisses.....	12
9.3.1. Auffällige Untersuchungsergebnisse.....	12
9.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	13
9.5 Stationärer Aufenthalt	14
9.6 Kausalitätsbeurteilung.....	15
9.7 Exposition während der Schwangerschaft	16
9.9 Meldeanforderungen	17
9.9.1 Anforderungen an die Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.....	18

9.10 Kommunikation weiterer sicherheitsrelevanter Informationen.....	19
10. ETHISCHE UND RECHTLICHE ASPEKTE.....	19
10.1. Unabhängige Ethikkommission.....	19
10.2. Einhaltung ethischer und rechtlicher Grundsätze	19
10.3. Patienteninformation und -einwilligung	20
11. KOMMUNIKATION UND VERÖFFENTLICHUNG DER STUDIENERGEBNISSE.....	20
11.1. Kommunikation der Ergebnisse.....	20
11.2. Veröffentlichung der Ergebnisse durch teilnehmende Ärzte.....	22
12. LITERATUR	23

1. EINLEITUNG

1.1. Hintergrund und Rationale der Untersuchung

ReFacto AF® ist indiziert zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). ReFacto AF® ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern aller Alterstufen, einschließlich Neugeborener, geeignet. ReFacto AF® enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert.

ReFacto® und ReFacto AF® enthalten rekombinanten Gerinnungsfaktor VIII (INN: Moroctocog Alfa). Moroctocog Alfa ist ein gereinigtes Protein, das aus 1438 Aminosäuren besteht. Seine Aminosäuresequenz ist vergleichbar mit der 90- und 80 kDa Form des Faktor VIII (d. h. es ist B-Domänen deletiert). Die posttranslationalen Modifikationen in Moroctocog Alfa sind ähnlich zu denen des plasmatischen Faktor VIII. Der rekombinante Gerinnungsfaktor VIII ist ein Glykoprotein, das von genetisch veränderten Säugetierzellen (CHO-Zellen, Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) sezerniert wird. ReFacto AF® ist das Nachfolgeprodukt von ReFacto®. Es wird mittels eines modifizierten Prozesses hergestellt, bei dem auf jeglichen Zusatz humaner oder tierischer Proteine in Zellkultur, Aufreinigung und Endformulierung verzichtet wird. Der Aufreinigungsprozess beinhaltet mehrere Chromatographieschritte, wovon einer eine Affinitätschromatographie ist, die einen synthetischen Peptidliganden verwendet. Im Prozess sind darüber hinaus ein Solvent-Detergent Virusinaktivierungsschritt sowie eine Nanofiltration enthalten.

Die Dosierung und Dauer der Substitution hängen von dem Schweregrad des Faktor VIII Mangels, dem Ort und Ausmaß der Blutung und der klinischen Situation des Patienten ab. Die erforderliche Dosierung und Häufigkeit der Anwendung sollten stets auf die klinische Wirksamkeit im Einzelfall angepasst sein.

Eine internationale Einheit (I.E.) der Faktor VIII-Aktivität entspricht der Menge an Faktor VIII in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas. Die Berechnung der benötigten Dosis an Faktor VIII beruht auf dem Erfahrungswert, dass 1 internationale Einheit (I.E.) von Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 2 I.E./dl erhöht. Die erforderliche Dosis wird nach der folgenden Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) x erwünschter Faktor VIII Anstieg (% oder IU/dl) x 0,5 (IU/kg pro IU/dl).

Die erforderliche Dosierung und Häufigkeit der Anwendung sollten stets auf die klinische Wirksamkeit im Einzelfall angepasst sein.

Patienten, die eine Faktor VIII-Substitutionstherapie anwenden, müssen auf die Bildung von Faktor VIII-Inhibitoren (Hemmkörper) hin überwacht werden.

Wird die erwartete Faktor VIII-Aktivität im Plasma nicht erreicht oder können Blutungen nicht mit einer angemessenen Dosis gestillt werden, muss ein Assay durchgeführt werden, um festzustellen, ob Faktor VIII-Inhibitoren vorhanden sind.

Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A betragen die üblichen Dosen 20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht in Intervallen von 2 bis 3 Tagen. In einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Verabreichungsintervalle oder eine höhere Dosierung erforderlich sein.

ReFacto AF® wird nach Rekonstitution des lyophilisierten Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung mit der mitgelieferten Natriumchlorid-Lösung zur Injektion (in einer Konzentration von 9 mg/ml bzw. 0,9 %) über mehrere Minuten intravenös (i.v.) verabreicht. Die Applikationszeit sollte dabei so gewählt werden, wie es für den Patienten angenehm ist.

Weitere Informationen zu ReFacto AF® finden Sie in der Fachinformation, (siehe Studienordner).

Randomisierte, kontrollierte Studien konnten die Wirksamkeit und Sicherheit von ReFacto AF® in der Prophylaxe, als On-Demand-Behandlung und bei Operationen zeigen. Während randomisierte klinische Studien für die Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit den Goldstandard darstellen, ist ihre Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag jedoch eingeschränkt. Eine Beobachtungsstudie mit unselektierten Patienten unter Alltagsbedingungen ist geeignet, die Wirksamkeit und Sicherheit von ReFacto AF® unter klinischen Routinebedingungen zu untersuchen. Darüber hinaus ist es besonders in der Hämophilie A aufgrund der geringen Patientenzahl unbedingt notwendig, die Langzeiteffekte der Therapie mit besonderer Berücksichtigung sicherheitsrelevanter Parameter zu beobachten.

Daher verlangt die europäische Zulassungsbehörde (EMA) zunehmend, dass ausreichende und valide Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit auch nach der Zulassung erhoben werden. Zudem wird der Zulassungsinhaber durch die EU Regulation (EC) Nr. 726/2004 und die Direktive 2001/83/EC zu Pharmakovigilanzmaßnahmen verpflichtet.

Daten einer vorausgegangenen Pharmakovigilanzuntersuchung (PV) zu ReFacto[®] wurden bereits 2007 veröffentlicht^[1], und die Erfahrungen dieser Studie dienen als Grundlage für die Planung der ReFacto AF[®] PV. Vergleiche der erhobenen Daten -vor und nach der Einführung von ReFacto AF[®]- sind somit möglich.

2. ZIELE DER UNTERSUCHUNG UND ENDPUNKTE

2.1. Endpunkte

Ziel der Untersuchung ist die Erhebung von Informationen zu Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie mit ReFacto AF[®] im klinischen Alltag. Insgesamt soll untersucht werden, wie sich das Nutzen-Risiko-Profil nach der Zulassung von ReFacto AF[®] in der Routineanwendung darstellt.

Primäres Studienziel:

Das primäre Ziel dieser Untersuchung ist die Sammlung von Daten bezüglich der Sicherheit einer Behandlung mit ReFacto AF[®] im klinischen Alltag nach Markteinführung von ReFacto AF[®] in Deutschland und Österreich. Die Beobachtung der Inhibitorentwicklung unter ReFacto AF[®] (entweder nach Übergang vom Vorgängerprodukt ReFacto[®], nach Umstellung von einem anderen Produkt oder bei zuvor unbehandelten Patienten) sowie andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und „LETE“ (Less than expected therapeutic effect) werden die zentralen Sicherheitsaspekte sein.

Sekundäres Studienziel:

Das sekundäre Ziel ist die Sammlung von Daten zur Wirksamkeit einer Behandlung mit ReFacto AF[®].

3. STUDIENDESIGN

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive, nicht-interventionelle Studie mit einem offenen, multizentrischen Design in Hämophiliezentren in Deutschland und Österreich. Die Studie ist als sog. PASS (Post-authorization safety study) klassifiziert. Patienten werden mit intravenösen Infusionen von ReFacto AF[®] behandelt; die Dosis und Häufigkeit der Gabe werden vom behandelnden Arzt festgelegt.

Patienten nehmen an dieser Studie teil, solange sie mit ReFacto AF[®] behandelt werden, bis sie ihr Einverständnis zurückziehen oder die Studie beendet wird. Zu den von den Patienten erfassten Daten zählen Hintergrunddaten über die Erkrankung, das Geburtsdatum, bestimmte Angaben zur Herkunft, die medizinische Vorgeschichte, Behandlungen, Daten zur Körpergröße, zum Gewicht, sowie Daten, die im Rahmen der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen erfasst wurden/werden und für die Beobachtungsstudie erforderlich sind.

Dies umfasst neben der aktuellen Dokumentation auch die Dokumentation von Daten, die vor Einschluß in die Pharmakovigilanzuntersuchung erhoben wurden.

Die Studie ist zunächst für 36 Monate geplant. Wenn bis dahin die geplante Patientenzahl nicht erreicht ist oder wenn Langzeitdaten erhoben werden sollen, wird die Studie entsprechend über die 36 Monate hinaus verlängert.

Im Rahmen einer Pharmakovigilanzuntersuchung soll die kontinuierliche Behandlung von möglichst vielen Patienten dokumentiert werden. In die Vorgängeruntersuchung mit ReFacto® konnten bis August 2008 270 Patienten aus 57 Behandlungszentren eingeschlossen werden. Von diesen sind etwa 140 immer noch aktiv. Diese Patienten sollen in diese Studie übergehen, wenn Sie die Einschlusskriterien erfüllen und ihr Einverständnis dafür geben.

In die Pharmakovigilanzuntersuchung zu ReFacto AF® sollen 180 Patienten eingeschlossen werden, von denen – wie zuvor erwähnt – 140 mit dem Vorgängerprodukt ReFacto® vorbehandelt sind.

4. STUDIENPOPULATION

4.1. Einschlusskriterien

Voraussetzung für die Teilnahme an dieser Pharmakovigilanzuntersuchung ist das Vorliegen einer schriftlichen Einwilligung durch den Patienten bzw. dessen Eltern.

Hämophilie A Patienten, die bereits eine Behandlung mit ReFacto AF® erhalten oder diese neu starten, können in die Studie eingeschlossen werden. Patienten mit jeglichem Schweregrad (schwer, mittelschwer etc.) sowie jeglichen Behandlungsschemata (On-Demand und Prophylaxe) können in die Studie eingeschlossen werden. Patienten, die zuvor an der Pharmakovigilanzuntersuchung zu ReFacto® teilgenommen haben, sollen in diese Studie übergehen, vorausgesetzt, dass sie ihr Einverständnis zur Teilnahme geben und nicht zeitgleich an einer anderen klinischen Studie teilnehmen.

4.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen sind Patienten, die eine aktuelle Behandlung der Hämophilie A mit einem anderen Präparat als ReFacto AF® erhalten.

5. STUDIENBEHANDLUNG UND -DAUER

Die Anwendung und die Dosierung von ReFacto AF® erfolgt auf der Basis der aktuellen Fachinformation, eine Abweichung hiervon ist ausschließlich aufgrund einer medizinischen und therapeutischen Notwendigkeit möglich.

Die Basisdokumentation und evt. Folgedokumentation(en) können einen Zeitraum vor Studieneinschluss des Patienten mit erfassen, um so den Therapieverlauf mit ReFacto AF® optimal abzubilden. Aufgrund des nicht-interventionellen Studiendesign gibt es keine Einschränkungen bei der Begleitmedikation. Auch diese wird im Dokumentationsbogen festgehalten.

6. STUDIENMASSNAHMEN

Der Patient dokumentiert die Blutungsereignisse und Substitutionen (Anzahl der Injektionen, Menge an substituiertem Gerinnungsfaktor etc.) im Rahmen der Heimselbstbehandlung gemäß § 14 Transfusionsgesetz. Diese Daten werden dem Arzt zur Verfügung gestellt und im Rahmen der Pharmakovigilanzuntersuchung erfasst und ausgewertet.

Der Arzt dokumentiert die Patienten-, Diagnostik- und Therapiedaten im Rahmen der regelmäßigen Arzt-Patienten-Visiten. Wesentlicher Bestandteil ist die Dokumentation von sicherheitsrelevanten Parametern (unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse etc.). Es sollte möglichst jeder Besuch des Patienten beim Arzt dokumentiert werden. Diese Besuche finden in der Routinebehandlung normalerweise in ein- bis sechsmonatigen Abständen statt.

In der **Basisdokumentation** werden folgende Parameter erfasst:

- Datum des Behandlungsbeginns mit ReFacto AF®*
- Demographie (Geburtsdatum, Größe, Gewicht, ethnische Zugehörigkeit)*
- Krankheitsgeschichte, vorherige Therapie*
- Schweregrad der Erkrankung (Faktor FVIII:C Restaktivität) und Mutationstyp
- Familienanamnese
- Immunisierung und virale Infektionen (HIV, Impfung gegen Hepatitis A/B, Hepatitis A/B/C)
- Inhibitoranamnese*
- Aktueller Inhibitorstatus – falls zu Beginn erhoben
- Vorgeschichte allergischer Reaktionen
- Begleiterkrankungen
- Orthopädischer Status
- Medikamentöse oder nicht medikamentöse Begleittherapie
- Laborwerte (einschließlich vorheriger FVIII Aktivität und Recovery, falls verfügbar)
- Liste unerwünschter Ereignisse im letzten Jahr (für Patienten, die zuvor nicht an der ReFacto®- Pharmakovigilanzuntersuchung teilgenommen haben)
- Beurteilung der Befindlichkeit des Patienten
- Initiales Therapieschema*

Bei jeder **Folgedokumentation** werden folgende Parameter erfasst:

- Datum der Folgevisite

- Demographie (Geburtsdatum, Gewicht)
- Therapieschema
- Laboruntersuchungen (FVIII Bestimmung, klinische Chemie) – wenn bei Routinevisiten erhoben
- Test auf Inhibitoren gegen Faktor VIII – wenn bei Routinevisiten erhoben*
- Beurteilung der Patiententagebücher*
- Zwischenanamnese
- (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse*
- Änderung der medikamentösen oder nicht medikamentösen Begleittherapie
- Virale Infektionen (HIV, Hepatitis A/B/C)
- Beurteilung der Behandlung durch den Arzt (Anzahl der Blutungen, Anzahl der FVIII-Gaben, um Blutung zu stoppen, mittlerer FVIII Verbrauch pro Woche)
- Beurteilung der Wirksamkeit durch Arzt und Patient
- Beurteilung der Verträglichkeit durch Arzt und Patient
- Beurteilung der Befindlichkeit durch Arzt und Patient
- Fehltage in Beruf oder Schule etc.

* Alle mit * gekennzeichneten Punkte sind Mindestangaben

Die **Sicherheit** wird über den gesamten Verlauf der Studie durch Dokumentation aller unerwünschten Ereignisse bestimmt (vergl. Folgedokumentation). **Die Studie legt einen besonderen Schwerpunkt auf die Inhibitorentwicklung unter Behandlung mit ReFacto AF® durch ausdrückliche Empfehlung von Inhibitor-tests zu Beginn, nach 10-15 und 50 Expositionstagen.**

Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind nach Art, Beginn und Ende, Intensität, schwerwiegend ja/nein, Kausalität mit der ReFacto AF® -Therapie, Ausgang und eventuellen Maßnahmen vom Arzt zu dokumentieren und zu bewerten. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen werden wie in Kapitel 9 beschrieben gehandhabt und gemeldet.

Die **Wirksamkeit** von ReFacto AF® wird bei jeder Folgevisite beurteilt.

Sie wird deskriptiv von Arzt und Patient anhand verschiedener Parameter beschrieben, z.B. Anzahl der Injektionen, die zur Stillung einer Blutung nötig waren, Anzahl Blutungen etc. (vergl. Folgedokumentation).

Laborwerte werden nur dann dokumentiert, wenn sie im Rahmen der Routineuntersuchung erhoben wurden.

7. DATENAUSWERTUNG / STATISTISCHE METHODEN

Zusätzliche Angaben zur Auswertung werden im Statistischen Analyseplan und/oder dem Studienbericht gemacht. Diese schließen Informationen zu fehlenden Daten ein. Abweichungen vom Statistischen Analyseplan werden im Studienbericht aufgeführt.

Die Daten werden deskriptiv ausgewertet und für eine Publikation aufbereitet. Da im Rahmen dieser nicht-interventionellen Untersuchung keine Hypothesen getestet werden, werden Verfahren der konfirmatorischen Statistik nicht angewendet. Daher kann kein Signifikanzlevel definiert werden.

Die Auswertung konzentriert sich v.a. auf die deskriptive Darstellung sicherheitsrelevanter Parameter, wie die Häufigkeit (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse (z.B. Inhibitorbildung, LETE etc.). Darüber hinaus werden auch Parameter, die die Wirksamkeit von ReFacto AF® beschreiben, deskriptiv ausgewertet. Dies sind z.B. die jährliche Blutungshäufigkeit, die Anzahl Infusionen, die zur Stillung einer Blutung benötigt werden etc.

Ein Erfahrungsbericht wird dem Paul-Ehrlich-Institut übermittelt. Um besonders die Patienten auszuwerten, die von ReFacto® auf ReFacto AF® wechseln, wird für diese Patienten eine Subgruppenanalyse durchgeführt.

Zwischenauswertungen sind alle 12 Monate vorgesehen, um die gesammelten Sicherheitsdaten zu bewerten.

Für diese Studie wurde keine statistische Fallzahlschätzung durchgeführt. Wie in 3.0 beschrieben sollen im Zusammenhang einer Pharmakovigilanzanalyse so viele Patienten wie möglich eingeschlossen werden. Da keine statistische Hypothese getestet wird, muss keine statistische Power festgelegt werden.

Neutralisierende Antikörper stellen die schwerwiegendste unerwünschte Wirkung bei der Behandlung mit Faktor VIII dar. Sie treten mit einer Inzidenz von 1-3 % bei zuvor behandelten Patienten (PTPs) sowie 25 % bei zuvor unbehandelten Patienten (PUPs) auf. Durch den Einschluss von 180 Patienten und deren Beobachtung über einen längeren Zeitraum ist es daher wahrscheinlich, Fälle einer Inhibitorbildung zu beobachten.

8. DATENERFASSUNG UND DATENMANAGEMENT

8.1. Dokumentationsbögen / Elektronische Datenerfassung

Sämtliche Informationen werden auf den Dokumentationsbögen (Case Report Forms = CRFs) oder in einem elektronischen Dokumentationssystem wie z.B. „Haemoassist®“ dokumentiert. Die Patienteneinschätzung der Wirksamkeit, Sicherheit, und der Befindlichkeit des Patienten werden direkt in den CRFs und im Patiententagebuch dokumentiert und als Source Daten angesehen.

Die Patienten werden fortlaufend nummeriert. Jeder Patient in der Studie muss eine eindeutige Patientennummer zugewiesen bekommen und diese Nummer während der gesamten Studie behalten. Auch bei einem Wechsel zu einem anderen Zentrum wird die Nummer beibehalten. Eine Nummer darf aus keinem Grund wiederverwendet oder erneut zugeordnet werden.

Der Arzt führt eine Patientenliste, in der die Patientennummern mit den Namen der Patienten enthalten sind. Der Arzt hält alle anwendbaren Datenschutzbestimmungen ein, um die Vertraulichkeit und die Geheimhaltung des Patienten zu gewährleisten. Jegliche Information, die Rückschlüsse auf die Person zulässt, wird bei Übermittlung an den Auftraggeber unkenntlich gemacht.

Die Dokumentation der Heimselbstbehandlung sowie der Arzt-Patienten-Visiten kann jeweils auf zwei verschiedene Weisen erfolgen: elektronisch und/oder auf Papier.

Dokumentiert der Patient auf herkömmliche Weise mit Papiertagebüchern, werden vom Arzt Kopien dieser Tagebücher für die Auswertung bereitgestellt. Benutzt der Patient ein elektronisches Dokumentationssystem wie z.B. „Haemoassist®“, so werden die von ihm eingegebenen Daten in die klinische Datenbank der Pharmakovigilanzuntersuchung transferiert. Der Arzt hat hier die Möglichkeit, die vom Patienten dokumentierten Einträge zu kommentieren, was bei einer Auswertung berücksichtigt wird. Nutzt ein Patient beide Dokumentationsarten, muss vom Arzt vorab festgelegt werden, in welches Medium der Eintrag als erstes erfolgt. Diese Daten sind entsprechend als *source data* zu betrachten.

„Haemoassist®“ ist ein elektronisches Dokumentationssystem, das die Arzt-Patienten-Kommunikation und das Therapiemonitoring einer Heimselbstbehandlung von Patienten mit Hämophilie erleichtern und verbessern soll. Die mit dem „Haemoassist®“ erfassten Parameter entsprechen den gesetzlichen Anforderungen von Deutschland und Österreich.

Auch der Arzt hat die Möglichkeit, die CRFs zur Pharmakovigilanzuntersuchung elektronisch in einer Online-Anwendung auszufüllen. Die Daten werden dann direkt in die Datenbank eingespeist. Sollte der behandelnde Arzt nicht elektronisch dokumentieren, stehen ihm die CRFs als Papierversion zur Verfügung.

8.2. Archivierung

Um Evaluierungen und/oder Prüfungen durch die zuständigen Behörden oder Pfizer zu ermöglichen, erklärt sich der behandelnde Arzt damit einverstanden, Aufzeichnungen einschließlich der Identität aller teilnehmenden Patienten (Informationen für die Verknüpfung von Aufzeichnungen, z. B. CRFs und Krankenhausaufzeichnungen), alle original unterzeichneten Einwilligungsfomulare, Formulare zu schweren unerwünschten Ereignissen, Quellendokumente und detaillierte Berichte zur Behandlungsdisposition und eine adäquate Dokumentation der relevanten Korrespondenz (z. B. Schriftwechsel, Protokolle von Treffen, Mitschriften von Telefongesprächen) aufzubewahren. Die Aufzeichnungen müssen vom behandelnden Arzt für einen Zeitraum aufbewahrt werden, der den nationalen geltenden Vorschriften entspricht, zumindest jedoch für 10 Jahre.

Der Arzt behält eine Kopie aller im Rahmen der Studie erhobenen Daten. Er bewahrt die Daten so lange auf, wie es durch die Behörden verlangt wird. Bevor die Akten vernichtet werden, teilt der Arzt dem Auftraggeber dies schriftlich mit und räumt ihm eine 30tägige Antwortfrist ein, bevor die Unterlagen vernichtet werden.

9. MELDUNG UNERWÜNSCHTER EREIGNISSE

9.1 Unerwünschte Ereignisse

Alle beobachteten oder vom Patienten von sich aus mitgeteilten unerwünschten Ereignisse werden unabhängig von einer Behandlungsgruppe (falls zutreffend) und unabhängig von einem vermuteten kausalen Zusammenhang mit *ReFacto AF*® wie nachfolgend beschrieben im Prüfbogen (Case Report Form, CRF) auf der/den Seiten für unerwünschte Ereignisse erfasst.

Für alle unerwünschten Ereignisse sind vom Arzt Informationen einzuholen und nachzuverfolgen, aufgrund derer der Ausgang des unerwünschten Ereignisses ermittelt werden kann sowie eine Beurteilung möglich ist, ob das Ereignis als schwerwiegend einzustufen, und damit unverzüglich an Pfizer oder einen von Pfizer beauftragten Vertreter zu melden ist (siehe Abschnitt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“). Für alle unerwünschten Ereignisse sind vom Arzt hinreichende Informationen einzuholen, um die Kausalität des unerwünschten Ereignisses beurteilen zu können. Der Arzt ist verpflichtet, die Kausalität zu bewerten. Unerwünschte Ereignisse, bei denen ein Kausalzusammenhang zu *ReFacto AF*® besteht, sind vom Arzt nachzuverfolgen, bis die Ereignisse oder deren Folgeerscheinungen behoben sind oder sich in einem für den Arzt akzeptablen Maß stabilisiert haben, und Pfizer dieser Einschätzung zustimmt.

9.2 Erfassungszeitraum

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beginnt der Erfassungszeitraum für die Meldungen an Pfizer - bzw. an dessen beauftragten Vertreter - mit dem Zeitpunkt der ersten Applikation (während des Beobachtungszeitraumes) gemäß Vorgabe des Beobachtungsplans. Der Berichtszeitraum dauert bis einschließlich 28 Kalendertage nach der letzten Verabreichung des beobachteten Arzneimittels.

Auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die nach Abschluss der nicht-interventionellen Studie (NIS) und dem Erfassungszeitraum auftreten, müssen gemeldet werden, wenn der Arzt einen kausalen Zusammenhang vermutet.

9.3 Definition eines unerwünschten Ereignisses

Ein „unerwünschtes Ereignis“ ist jedes unerwünschte medizinische Vorkommnis, das einem Patienten nach Anwendung eines Arzneimittels, Nahrungsergänzungsmittels (einschließlich Baby- und Kindernahrung [folgend: pädiatrische Zubereitung]) oder eines Medizinprodukts widerfährt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit diesem Produkt vermutet worden ist oder ob ein bestimmungsgemäßer Gebrauch vorliegt. Beispiele für unerwünschte Ereignisse sind insbesondere, aber nicht ausschließlich:

- Auffällige Untersuchungsergebnisse
- Klinisch signifikante Symptome, Zeichen und Befunde
- Befundänderungen bei der körperlichen Untersuchung
- Überempfindlichkeit und allergische Reaktionen
- Progression/ Fortschreiten/Verschlechterung einer Grunderkrankung
- Mangelnde Wirksamkeit
- Substanzmissbrauch
- Substanzabhängigkeit

Außerdem können bei Arzneimitteln Symptome oder Befunde dazu zählen, die auf Folgendes zurückzuführen sind:

- Überdosis einer Substanz
- Substanzentzug einschl. Absetzen oder Ausschleichen des Medikaments
- Fehlanwendung
- Off-Label-Use (Anwendung außerhalb der Zulassung)
- Arzneimittelwechselwirkungen
- Extravasation
- Exposition während der Schwangerschaft
- Exposition während der Stillzeit
- Medikationsfehler
- Berufsbezogene Exposition

9.3.1. Auffällige Untersuchungsergebnisse

Ein auffälliges objektives Untersuchungsergebnis ist als unerwünschtes Ereignis zu melden, wenn:

- das Untersuchungsergebnis mit Begleitsymptomen einhergeht, und/oder
- das Untersuchungsergebnis weitere diagnostische Untersuchungen oder ein medizinisches/ chirurgisches Eingreifen erfordert, und/oder
- das Untersuchungsergebnis zu einer Änderung der Dosierung des beobachteten Arzneimittels oder einem Abbruch dieser Medikation, einer erheblichen zusätzlichen begleitenden medikamentösen Behandlung oder einer anderen Therapie führt, und/oder
- das Untersuchungsergebnis vom Arzt oder Pfizer als unerwünschtes Ereignis eingestuft wird.

Das bloße Wiederholen einer auffälligen Untersuchung, bei der keine der oben genannten Bedingungen vorliegt, stellt kein unerwünschtes Ereignis dar. Auffällige Untersuchungsergebnisse, die als fehlerhaft gewertet werden, müssen nicht als unerwünschte Ereignisse gemeldet werden.

Ausgenommen von den unerwünschten Ereignissen sind auf Grund der Grunderkrankung Hämophilie Blutungen, die dem individuellen klinischen Bild entsprechen.

9.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jedes nach Verabreichung eines Arzneimittels oder Nahrungsergänzungsmittels (einschließlich pädiatrischer Zubereitungen) bei jedweder Dosis aufgetretene unerwünschte medizinische Vorkommnis, welches:

- Tödlich ist;
- Lebensbedrohend ist;
- Eine stationäre Behandlung des Patienten oder eine Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich macht;
- Zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Arbeitsunfähigkeit (wesentliche Beeinträchtigungen der Fähigkeit Alltagsaktivitäten durchzuführen) oder Invalidität führt;
- Zu kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führt.

Im Zusammenhang mit ReFacto AF® wurde von Wyeth/Pfizer ein bestimmtes unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse definiert, das als schwerwiegendes unerwünschte Ereignis zu behandeln ist. Dies ist:

- Inhibitorentwicklung (definiert als jeder gemessene Inhibitortiter > 0,6 Bethesda-Einheiten unter Verwendung der Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Tests oder ein Inhibitortiter über dem oberen Grenzwert des Normbereiches des berichtenden Labors)

Mangelnde Wirksamkeit ist als unerwünschtes Ereignis gemäß der Zeitvorgabe für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu melden, wenn sie mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis einhergeht.

Darüber hinaus sind medizinisch bedeutsame unerwünschte Ereignisse als „schwerwiegend“ einzustufen. Nach medizinischem und wissenschaftlichem Ermessen ist zu prüfen, ob ein Ereignis als medizinisch bedeutsam zu bewerten ist. Medizinisch bedeutsam sind solche Ereignisse, die nicht sofort tödlich oder lebensbedrohlich sein oder zu einer stationären Behandlung führen müssen, aber den Patienten erheblich beeinträchtigen können. Medizinisch bedeutsam sind unerwünschte Ereignisse auch dann, wenn sie eine Intervention/-Behandlung zur Verhinderung eines Zustandes erfordern, der den in der o.g. Definition „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ genannten Kriterien entspricht.

Medizinisch bedeutsame Ereignisse sind wie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu berichten.

Beispiele solcher Ereignisse sind die Intensivbehandlung in der Notaufnahme oder zu Hause wegen allergischem Bronchospasmus; Blutkrankheiten oder Krampfanfälle, die nicht zur stationären Behandlung führen; oder die Entwicklung einer Substanzabhängigkeit oder eines Substanzmissbrauchs.

Zudem sind alle Verdachtsfälle einer Übertragung von Infektionserregern (pathogene ebenso wie nicht-pathogene Erreger) durch ein Pfizer-Produkt als schwerwiegend einzustufen. Der Verdacht auf ein solches Ereignis kann gestellt werden, wenn klinische Symptome oder Laborergebnisse auf eine Infektion bei einem Patienten, der einem Pfizer-Produkt exponiert war, hindeuten. Hierbei sind Formulierungen wie 'Verdacht auf Übertragung' und 'Übertragung' synonym zu behandeln. Diese Fälle werden vom Pharmakovigilanz-Personal als unerwartet eingestuft und als 'schwerwiegend' prozessiert. Gegebenenfalls werden diese Fälle zusätzlich als Produktmangel eingestuft und gemeldet.

9.5 Stationärer Aufenthalt

Unerwünschte Ereignisse, die aus Studien berichtet werden und mit stationärer Aufnahme oder der Verlängerung eines stationären Aufenthalts in Verbindung stehen, gelten als schwerwiegend.

Jede Erstaufnahme (selbst wenn kürzer als 24 Stunden) in einer Gesundheitseinrichtung erfüllt diese Kriterien. Zu einer Aufnahme zählt auch eine krankenhauserne Verlegung in die Akutversorgung/auf die Intensivstation (z. B. von der psychiatrischen in eine medizinische Abteilung, von einer medizinischen Abteilung auf eine Koronarstation, von einer neurologischen Abteilung auf eine Tuberkulosestation).

Krankenhauseinweisung ohne ein medizinisches unerwünschtes Ereignis ist an sich kein unerwünschtes Ereignis und ist nicht zu berichten. Beispiele sind:

- Einweisung aus sozialer Indikation (z. B. bei obdachlosen Patienten)
- Einweisung aus administrativen Gründen (z. B. für eine jährliche körperliche Untersuchung)
- Optionale Einweisung, die nicht durch ein unerwünschtes Ereignis herbeigeführt wird (z. B. für eine elektive kosmetische Operation)
- Krankenhauseinweisung zur Beobachtung - ohne medizinisches unerwünschtes Ereignis
- Einweisung zur Behandlung einer vorbestehenden Krankheit, die nicht mit dem Auftreten eines neuen unerwünschten Ereignisses oder der Verschlechterung der vorbestehenden Erkrankung zusammenhängt (z. B. für die diagnostische Abklärung vorbestehender, auffälliger Laborwerte)
- Im Beobachtungsplan vorgeschriebene Einweisung während der Studie (z. B. für ein im Beobachtungsplan gefordertes Verfahren).

9.6 Kausalitätsbeurteilung

Der Arzt muss für alle unerwünschten Ereignisse (schwerwiegend und nicht schwerwiegend) eine Beurteilung der Kausalität vornehmen. Der Arzt muss den Kausalzusammenhang im CRF erfassen und, wenn zutreffend, gemäß den Anforderungen an die Meldungen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (s. 'Meldeanforderungen', Kapitel 9.9, ab Seite 20), melden.

Die Kausalitätsbewertung des Arztes beinhaltet die Feststellung, ob eine Möglichkeit besteht, dass *ReFacto AF*® das unerwünschte Ereignis verursacht oder dazu beigetragen hat. Wenn die abschließende Kausalitätsbewertung des Arztes unbekannt ist und/oder der Arzt nicht weiß, ob das Ereignis durch *ReFacto AF*® verursacht wurde, wird das Ereignis für Meldezwecke wie ein mit *ReFacto AF*® in Verbindung stehendes Ereignis weiter bearbeitet. Auch wenn die ärztliche Kausalitätsbewertung „unbekannt, aber nicht mit *ReFacto AF*® in Verbindung stehend“ lautet, muss das deutlich im Prüfbogen dokumentiert werden.

9.7 Exposition während der Schwangerschaft

Zu einer Exposition während der Schwangerschaft (auch Exposition in utero [EIU] genannt) kommt es, wenn:

- eine Frau unter Verabreichung von oder bei Exposition zu *ReFacto AF*® (z. B. Umweltexposition) schwanger wird oder bei ihr unter diesen Gegebenheiten eine Schwangerschaft festgestellt wird, oder die Frau nach Absetzen von oder nach Exposition zu *ReFacto AF*® schwanger wird oder bei ihr unter diesen Gegebenheiten eine Schwangerschaft festgestellt wird (mütterliche Exposition);
- ein Mann entweder behandlungs- oder umweltbedingt vor oder um den Zeitpunkt der Empfängnis oder während der Schwangerschaft der Partnerin zu *ReFacto AF*® exponiert war oder ist (väterliche Exposition).

Generell sind alle, auch prospektiv und retrospektiv festgestellten Expositionen während der Schwangerschaft zu melden, unabhängig davon, ob ein unerwünschtes Ereignis oder schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist oder nicht.

Als Beispiel für eine Umweltexposition wäre ein Fall zu nennen, in dem eine Schwangere in direkten Kontakt mit einem Pfizer-Produkt gelangt: Eine Krankenschwester berichtet, dass sie schwanger ist und mit einem chemotherapeutischen Produkt in Kontakt gekommen ist.

Jeder derartige Fall einer Exposition während der Schwangerschaft muss vom Arzt innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden Pfizer zur Kenntnis gebracht werden, unabhängig davon, ob ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist oder nicht.

Alle diese Fälle werden nachverfolgt, um Informationen zum Ausgang der Schwangerschaft zu erhalten. Der Arzt wird die Schwangerschaft bis zur Geburt oder bis zur Beendigung der Schwangerschaft (z. B. Schwangerschaftsabbruch) nachverfolgen und Pfizer dann über den Ausgang unterrichten. Der Arzt reicht diese Informationen als Folgeinformationen zur EIU-Erstmeldung nach.

In Studien, die an Schwangeren durchgeführt werden, werden die Daten über den Ausgang der Schwangerschaft sowie die nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der klinischen Datenbank gesammelt und analysiert. Unter diesen Gegebenheiten sind Expositionsfälle während der Schwangerschaft nur dann wie oben ausgeführt innerhalb von 24 Stunden an Pfizer zu berichten, wenn ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat.

9.8 Medikationsfehler

Ein Medikationsfehler (Medication Error) ist jeder unbeabsichtigte Fehler bei der Verschreibung, Abgabe oder Verabreichung, der zu einer unsachgemäßen Anwendung eines Medikamentes oder zu einer Gefährdung eines Patienten führt oder führen kann, während sich die Medikation oder das Produkt unter der Kontrolle von Ärzten oder Apothekern, Angehörigen anderer Gesundheitsberufe, Patienten oder anderen Anwendern befindet.

Solche Ereignisse können im Zusammenhang mit der medizinischen/pharmazeutischen Praxis, den Gesundheitsprodukten selbst sowie mit Abläufen oder Systemen auftreten, wie z.B. bei der Verordnung, der Bestellung, der Produktinformation und -kennzeichnung, der Verpackung, dem Produktnamen und -bezeichnung (Nomenklatur), der Medikamentenzusammensetzung, der Abgabe, Vertrieb, Verwaltung, Schulung, Monitoring und Anwendung.

Medikationsfehler umfassen:

- Beinahe eingetretene Fehler, unabhängig davon, ob ein Patient dabei direkt betroffen war oder nicht (z.B. versehentliche/ falsche Applikation d.h. die versehentliche Anwendung des Produkts durch einen Angehörigen der Heilberufe oder Patienten/ Verbraucher außerhalb der Zulassungsangaben oder Verordnung)
- Verwechslung bezüglich des Handelsnamens (z.B. Handelsname, Produktname)

Der Arzt muss Pfizer innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden von folgenden Medikationsfehlern unterrichten, unabhängig davon, ob ein unerwünschtes Ereignis (UE) oder ein schwerwiegend unerwünschtes Ereignis auftrat:

- Medikationsfehler mit Exposition des Patienten gegenüber dem Präparat, unabhängig davon, ob der Medikationsfehler mit einem UE einhergeht oder nicht
- Medikationsfehler, einschließlich potentieller Medikationsfehler, oder beinahe eingetretener Fehler, an denen kein Patient unmittelbar beteiligt ist. Wenn ein Medikationsfehler keine Exposition eines Patienten gegenüber dem Präparat beinhaltet, dann besteht ein Medikationsfehlerbericht aus folgenden Mindestkriterien:
 - Identifizierbarer Berichterstatter
 - Verdächtigtes Präparat
 - Medikationsfehler

9.9 Meldeanforderungen

Jedes unerwünschte Ereignis ist zu beurteilen, um festzustellen, ob es den Kriterien eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses entspricht.

Die Meldung von unerwünschten Ereignissen erfolgt an die zuständigen Gesundheitsbehörden und andere Stellen gemäß den einschlägigen lokalen und interinternationalen Vorschriften und Gesetzen.

9.9.1 Anforderungen an die Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Falls ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftritt, hat der Arzt dies Pfizer innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden des Ereignisses auf dem Meldebogen für unerwünschte Ereignisse zu melden. Insbesondere dann, wenn das schwerwiegende unerwünschte Ereignis tödlich oder lebensbedrohlich ist, muss die Meldung an Pfizer sofort erfolgen, unabhängig vom Umfang der verfügbaren Informationen zum unerwünschten Ereignis.

Dieser zeitliche Rahmen gilt auch für zusätzliche neue Informationen (Follow-Up) zu vorherigen Meldungen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie zu den Erst- und Folgeberichten von Expositionen während einer Schwangerschaft oder Stillzeit sowie Medikationsfehlern.

In dem seltenen Fall, dass der Arzt nicht unverzüglich Kenntnis vom Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses erlangt (z. B. wenn sich ein ambulanter Patient zunächst andernorts behandeln lässt), hat der Arzt das Ereignis innerhalb von 24 Stunden, nachdem er Kenntnis hiervon erlangt, zu berichten und den Zeitpunkt seiner Kenntnisnahme des unerwünschten Ereignisses zu dokumentieren.

Bei allen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist der Arzt verpflichtet, alle erforderlichen Informationen einzuholen und Pfizer diese gemäß den oben genannten Meldefristen vorzulegen. Darüber hinaus kann ein Arzt von Pfizer gebeten werden, bestimmte zusätzliche Information unverzüglich einzuholen. Diese Informationen können detaillierter sein, als die im CRF zu unerwünschten Ereignissen erfassten Angaben. Im Allgemeinen umfasst dies eine Beschreibung des unerwünschten Ereignisses in hinreichendem Detail, um eine umfassende medizinische Beurteilung des Falles und eine unabhängige Bestimmung der möglichen Kausalität zu ermöglichen. Informationen zu anderen potenziellen Ursachen des Ereignisses, wie z. B. Begleitmedikationen und Krankheiten, müssen zur Verfügung gestellt werden.

Falls ein Patient verstirbt, muss Pfizer oder dessen beauftragtem Vertreter so bald wie möglich eine Zusammenfassung der ggf. vorliegenden Obduktionsbefunde vorgelegt werden.

9.10 Kommunikation weiterer sicherheitsrelevanter Informationen

Falls dem Arzt bekannt wird, dass eine zuständige Behörde in irgendeinem Land der Welt ein Verbot oder eine Beschränkung auferlegt (z. B. Stopp einer Studie) oder wenn dem Arzt neue Informationen bekannt sind, die die Beurteilung des Nutzen und Risikos von *ReFacto AF*® beeinflussen könnten, muss Pfizer unverzüglich unterrichtet werden.

Außerdem hat der Arzt Pfizer unverzüglich über jegliche dringende sicherheitsrelevante Maßnahme, die vom ihm ergriffen wird, um Patienten vor unmittelbaren Gefahren zu schützen, zu unterrichten, sowie über deutliche Abweichungen von den Vorgaben des Beobachtungsplans, von denen der Arzt Kenntnis erlangt.

10. ETHISCHE UND RECHTLICHE ASPEKTE

10.1. Unabhängige Ethikkommission

Diese Pharmakovigilanzuntersuchung wurde einer unabhängigen Ethikkommission zur Beratung vorgelegt und von dieser zustimmend bewertet.

10.2. Einhaltung ethischer und rechtlicher Grundsätze

Bei der Durchführung dieser Pharmakovigilanzuntersuchung finden die Vorgaben der *Gemeinsamen Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen* in der Fassung vom 7. Juli 2010 sowie der *Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nicht-interventionellen Studien* des Verbandes der forschenden Pharmaunternehmen (vfa) Anwendung.

Des Weiteren werden die Empfehlungen und Leitlinien wie z. B. die von der International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) herausgegebenen Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP), die Leitlinien der International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) sowie die Leitlinien der Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) beachtet.

Entsprechend den Vorgaben des § 67 Absatz 6 des Arzneimittelgesetzes wurde diese Pharmakovigilanzuntersuchung der zuständigen Bundesoberbehörde, dem Paul-Ehrlich-Institut, sowie der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und den Spitzenverbänden der Krankenkassen gemeldet. Diese Anzeigepflicht beinhaltet u.a. die Meldung der beteiligten Studienärzte und die Mitteilung über die vertraglich geregelte Aufwandsentschädigung.

10.3. Patienteninformation und -einwilligung

Alle Parteien stellen den Schutz der persönlichen Daten des Patienten sicher, die Namen von Studienpatienten werden weder in Formulare von Pfizer noch in Berichten oder Publikationen genannt oder anderweitig veröffentlicht, sofern dies nicht gesetzlich erforderlich ist. Im Falle einer Weitergabe von Daten an beauftragte Dritte stellt Pfizer die Einhaltung eines geeigneten Standards der Vertraulichkeit und des Schutzes der persönlichen Daten der Patienten sicher.

Die Patienteneinwilligungsunterlagen werden entsprechender geltender nationaler Vorschriften und Regularien erstellt, ggf. notwendige Änderungen werden vor deren Umsetzung der zuständigen unabhängigen Ethikkommission zur Beratung vorgelegt werden.

Der behandelnde Arzt stellt sicher, dass jeder Studienpatient oder dessen gesetzlicher Vertreter vollständig über die Merkmale und die Ziele der Studie und die mit der Teilnahme verbundenen möglichen Risiken informiert und aufgeklärt wird und ausreichend Zeit eingeräumt wird, um Fragen zu stellen oder die Entscheidung zur Studienteilnahme zu überdenken. Der Patient muss freiwillig einer Teilnahme an der Studie zustimmen, er unterschreibt und datiert die Einverständniserklärung eigenhändig.

Bei minderjährigen Patienten erteilen die Erziehungsberechtigten das Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Ist das Kind in der Lage, den Umfang dieser Studie zu verstehen kann es die Einverständniserklärung gemeinsam mit den gesetzlichen Vertretern unterschreiben. Die Beurteilung der notwendigen Einsichtsfähigkeit des Kindes obliegt dem behandelnden Arzt sowie den Eltern gemeinsam.

Der behandelnde Arzt bewahrt das Original der unterzeichneten Einwilligungserklärung auf.

11. KOMMUNIKATION UND VERÖFFENTLICHUNG DER STUDIENERGEBNISSE

11.1. Kommunikation der Ergebnisse

Pfizer erfüllt seine Verpflichtung, die Ergebnisse von Studien öffentlich zu machen, durch Veröffentlichung der Ergebnisse dieser Studie auf ClinicalStudyResults.org. Pfizer veröffentlicht die Ergebnisse von Studien, die in eine der folgenden Kategorien fallen:

- Studien, die Pfizer auf www.clinicaltrials.gov registriert hat, unabhängig vom Grund der Registrierung; ODER
- Alle anderen Studien, deren Ergebnisse nach Ermessen von Pfizer wissenschaftliche oder medizinische Bedeutung besitzen.

Die Ergebnisse werden in zwei Formaten veröffentlicht:

- Die Studienergebnisse, die unter dem US Food and Drug Administration Amendments Act von 2007 (FDAAA) und/oder An Act Regarding Advertising by Drug Manufacturers and Disclosure of Clinical Trials (Meldevorschriften des Staates Maine) anwendbar sind, werden auf ClinicalTrials.gov in Tabellenformat mit der Bezeichnung Basic Results veröffentlicht.
- Die Ergebnisse aller erforderlichen Studien (auch wenn sie nicht zuvor bei www.ClinicalTrials.gov registriert wurden) und alle freiwillig registrierten Studien werden auf www.ClinicalStudyResults.org in einem Format mit der Bezeichnung PhRMA Website Synopsis (PWS) veröffentlicht, dem Format, das von der ICH-E3 Clinical Study Report (CSR) Synopsis etabliert wurde.

Für Studien mit Beteiligung eines Pfizer-Produkts hängt der Zeitpunkt der Veröffentlichung davon ab, ob das Pfizer-Produkt zum Zeitpunkt des Studienabschlusses in einem beliebigen Land die Marktzulassung erhalten hat:

- Für Studien mit Beteiligung von Produkten, die bereits in einem Land zugelassen sind und die unter FDAAA und/oder dem Staat Maine anwendbar sind, veröffentlicht Pfizer Ergebnisse innerhalb eines Jahres nach dem Abschlussdatum für das primäre Ergebnis (PCD). Für alle anderen Studien, an denen kein Pfizer-Produkt beteiligt ist, veröffentlicht Pfizer Ergebnisse ein Jahr nach dem letzten Visite des letzten Patienten (LSLV);
- Für Studien, an denen Produkte beteiligt sind, die noch in keinem Land zugelassen sind, veröffentlicht Pfizer die Ergebnisse von bereits abgeschlossenen Studien innerhalb von 30 Tagen nach der regulatorischen Zulassung in den USA oder ein Jahr nach der ersten regulatorischen Zulassung des Produkts außerhalb der USA (falls nur eine Zulassung außerhalb der USA beantragt wurde);
- Für Studien, an denen Produkte beteiligt sind, deren Medikamentenentwicklung vor der Zulassung abgebrochen wird, veröffentlicht Pfizer die Ergebnisse innerhalb eines Jahres nach dem Abbruch.

PCD ist definiert als das Datum, an dem der letzte Proband untersucht wurde oder eine Intervention zum Zweck der endgültigen Datensammlung für das primäre Ergebnis erhalten hat, unabhängig davon, ob die klinische Studie entsprechend dem zuvor spezifizierten Beobachtungsplan abgeschlossen oder abgebrochen wurde.

Pfizer veröffentlicht Zitierungen nur für Publikationen, die in anerkannten (durchsuchbaren) Publikationsdatenbanken zugänglich sind. Publikationen mit Ergebnissen von Einzelzentren für eine multizentrische Studie werden im Allgemeinen nicht veröffentlicht, da sie eventuell nicht genau die Ergebnisse der Studie widerspiegeln.

11.2. Veröffentlichung der Ergebnisse durch teilnehmende Ärzte

Pfizer hat keine Einwände gegen die Publikation von durch den behandelnden Arzt gesammelten oder generierten Informationen durch den behandelnden Arzt, unabhängig davon, ob diese für das untersuchte Arzneimittel günstig oder nicht günstig sind. Um sich jedoch gegen eine versehentliche Offenlegung von vertraulichen Informationen abzusichern, gibt der behandelnde Arzt Pfizer eine Möglichkeit, jede vorgeschlagene Publikation oder andere Art der Offenlegung zu prüfen, bevor sie eingereicht oder auf andere Weise veröffentlicht wird.

Der behandelnde Arzt legt Manuskripte, Abstracts oder den Volltext jeder anderen geplanten Offenlegung (Posterpräsentation, Vortrag auf Einladung oder Gastvortrag usw.) mindestens 30 Tage vor Einreichung zur Publikation oder anderer Offenlegung bei Pfizer vor. Falls patentrechtliche Schritte erforderlich sind, um die Rechte an geistigem Eigentum zu schützen, ist der behandelnde Arzt damit einverstanden, die Offenlegung für einen Zeitraum zu verschieben, der weitere 60 Tage nicht überschreiten darf.

Der behandelnde Arzt entfernt auf Anfrage alle vertraulichen Informationen (außer den Studienergebnissen selbst) vor der Offenlegung.

Da es sich um eine multizentrische Studie handelt, ist der behandelnde Arzt damit einverstanden, dass die erste Publikation eine gemeinsame Publikation unter Beteiligung aller Zentren sein muss. Wenn jedoch innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss oder Abbruch der Studie an allen teilnehmenden Prüfzentren kein gemeinsames Manuskript zur Publikation eingereicht wurde, darf der behandelnde Arzt unter Beachtung der anderen Vorschriften dieses Abschnitts separat publizieren.

Für alle Publikationen im Zusammenhang mit der Studie befolgt die Einrichtung die anerkannten ethischen Standards bezüglich Publikationen und Autorenschaft einschließlich Abschnitt II - „Ethische Überlegungen bei der Durchführung und Berichterstattung der Forschung“ der Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, <http://www.icmje.org/index.html#authorship>, die durch das International Committee of Medical Journal Editors festgelegt wurden.

Die Publikation von Studienergebnissen kann auch vertraglich zwischen Pfizer und der Einrichtung vereinbart werden.

12. LITERATUR

- [1] Pollmann H, Externest D, Ganser A et al. Efficacy, safety and tolerability of recombinant factor VIII (REFACTO) in patients with haemophilia A: interim data from a postmarketing surveillance study in Germany and Austria. *Haemophilia* 2007; 13(2):131-143