

Risikomanagement bei neuartigen Arzneimitteln

IQWiG Herbst - Symposion
Köln, 28. November 2008

Ulrich Hagemann
Abteilung Pharmakovigilanz im BfArM, Bonn

Besuchen Sie unsere Webseite: www.bfarm.de/Pharmakovigilanz

Worüber ich spreche

- Warum Pharmakovigilanz planen?
- Neue Herausforderungen
- Das ‚precautionary principle‘
- Konzept der Risiko–Management–Pläne
- Beispiele
- Review & learning
- Internationale Forschungspläne:
 - 7. EU-Rahmenprogramm, ENCePP und IMI
- Nutzen-Schaden-Bewertungen und Einflussfaktoren

Warum Pharmakovigilanz planen?

- ❑ Bedingungen in klinischen Prüfungen sind artifiziell
- ❑ Erkenntnisse über neue Arzneimittel sind begrenzt
 - Kenntnis über das Sicherheitsprofil ist unvollständig
 - Einfluss von Risikofaktoren
 - Spätwirkungen
- ❑ Kenntnis über den Nutzen – das ist mehr als nur Wirksamkeit – ist unvollständig
- ❑ Arzneimittel in einer vulnerablen Phase zu Beginn der Vermarktung sind.

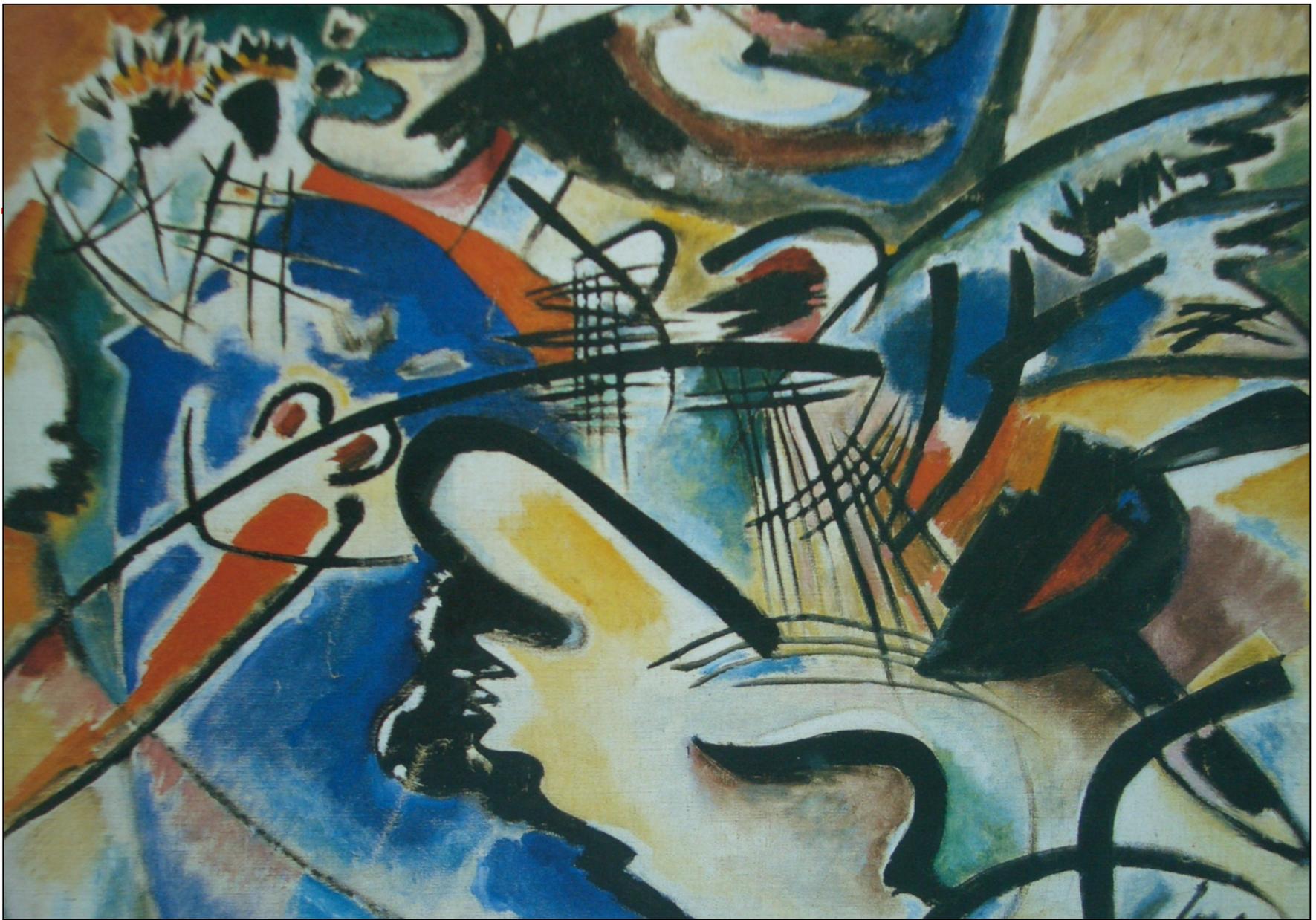
Neue Herausforderungen

- ❑ Neue Technologien in den Biowissenschaften, neuartige Therapien
- ❑ Veränderte Bedingungen in der Gesundheitsversorgung
- ❑ Beschränkung der Ressourcen
- ❑ Rechte und Interessen von Patienten und der Öffentlichkeit
- ❑ Internationaler und globaler Kontext

Risiko und Unsicherheit: Das ‚precautionary principle‘*

- Gilt bei begründeter Annahme von Gefahren, die schutzwürdige Rechte tangieren
- Erfordert wissenschaftliche Bewertung
- **Regulatoren (!)** müssen den Grad der Unsicherheit beschreiben und
- politische Verantwortung für „akzeptable Risiken“ übernehmen,
- sie haben die Pflicht, Antworten zu finden.
- Transparenz bei der Entscheidungsfindung

* (Stirling, A., „Science, precaution, and practice“, Publ. Health Rep. (2002); 117, 521-533)



W. Kandinsky,
Skizze (rot mit schwarz), 1920

U. Hagemann, BfArM, IQWiG, November
2008



BfArM

Wie Pharmakovigilanz planen?

- Im Zulassungsverfahren:
Pharmakovigilanz-Expertise einbeziehen
(aber nicht untergeordnet!)
- Risiko-Management-Pläne sind eine
notwendige Brücke zwischen Zulassung
und „Nach-Markt-Kontrolle“
 - ICH E2E, EU-Richtlinie, AMG

Das Konzept für Risiko-Management Pläne

- Die Planung bezieht sich auf ein spezifisches Produkt, seine Risiken und ihre
 - Erkennung und Bewertung,
 - Minderung und Kommunikation darüber

Drei Elemente

- Risiko-Spezifikation
- Der Pharmakovigilanz-Plan
- Maßnahmen zur Risikominderung

Wann soll ein Risikomanagement-Plan erstellt werden?

- Neue Wirkstoffe oder Wirkprinzipien
- Signifikante Änderungen bei bekannten Wirkstoffen
- Neue Patientenpopulationen oder neue Indikationen
- Kein Ersatz für nicht fertig entwickelte Arzneimittel!
- Neue Sicherheitsbedenken

Risiko- Spezifikation: die weißen Flecken benennen

- Nicht geklärte präklinische Befunde
 - z.B. Reproduktionstoxizität , Interaktionen, genetische Polymorphismen
- Nicht abschließend untersuchte klinische Sicherheit und mögliche Risiken
 - weitere, andere Populationen, identifizierte Risiken
- Klasseneffekte
- Epidemiologie der Erkrankung beschreiben
 - z.B. Inzidenz, Prävalenz, Mortalität

Der Pharmakovigilanz-Plan

- Routine-Aktivitäten in der Pharmakovigilanz, aber darüber hinaus gehend
- Orientiert sich an Risiko-Spezifikation mit Fragen nach
 - Häufigkeit von UAW
 - relativen Risiken und Risikounterschieden
 - Risikomodulation
 - Risikofaktoren für die identifizierten Risiken

Planung zur Risiko-Minderung („Risk minimisation“)

Instrumente reichen

- von Warnhinweisen
- bis zu ausgefeilten Monitoring – Programmen
- Beobachtungsinstrumente
 - Beobachtungsstudien
 - Epidemiologische Studien
 - Klinische Studien
- Spektrum möglicher Medikationsfehler diskutieren
- Kommunikation über Risiken

Einige Beispiele

- ❑ Mirena: Gestagen-haltiges IUD und Brustkrebsrisiko, Fall-Kontroll-Studie
- ❑ Glitazone: Nutzen, kardiovaskuläre Risiken, ‚stress fractures‘, Blasen-tumore
- ❑ Gardasil: Nutzen, verzögert eintretende Schäden (FUTURE 1 und 2-Studie)
- ❑ Tysabri (Natalizumab): PML (Progressive Multifokale Leukencephalopathie); RMP

Example: Risk Minimisation Tysabri

(übernommen von B. Keller-Stanislawski, PEI)

- Clear-cut definition of the target population, i.e. restricted use only for patients with highly active disease without reasonable alternatives
- Escape rule for non-responders to avoid unnecessary exposure
- Administration only in specialised centres by experienced physicians
- Clear contraindications including a contraindication for combination with other immunomodulators
- Patient alert card
- Educational program for physicians including PML algorithm

Review & Learning Projekt

- ❑ Auswertung von RMPs zu ausgewählten zentralen Zulassungen
- ❑ Von der Einreichung bis ‚opinion‘
- ❑ Erfahrungen der nationalen Behörden und der EMEA
- ❑ Qualität und Vollständigkeit
- ❑ Identifizierung von konzeptionellen Problemen
- ❑ Eignung und Messung des Erfolges, aber wer, wann und wie?
- ❑ Umstritten: Veröffentlichung von RMPs(?)

Internationale Forschungspläne

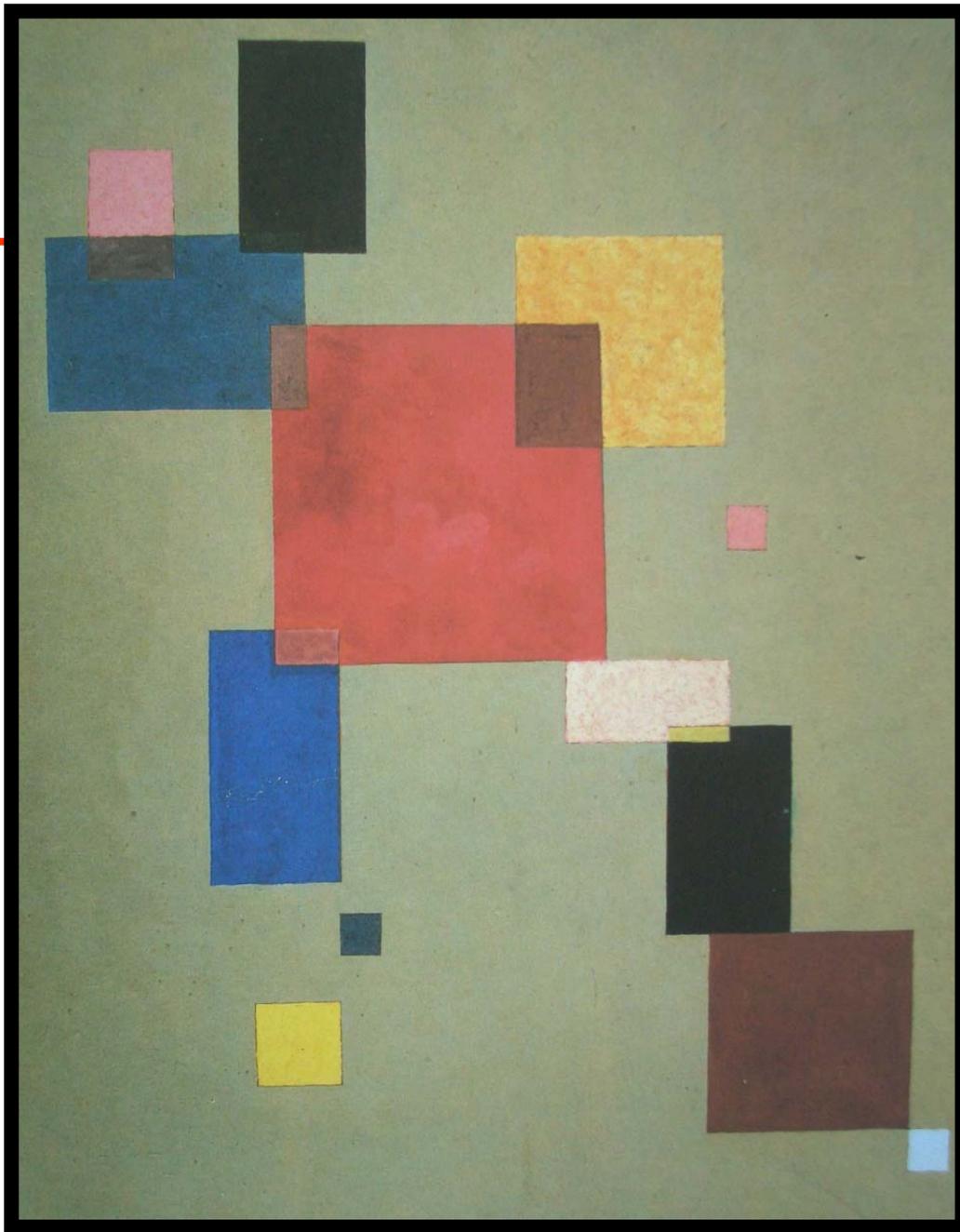
- ‚Drug Safety Research‘ im 7. Rahmenprogramm der EU
 - Kardiovaskuläre und gastrointestinale Risiken der NSAIDs incl. der Coxibe
 - Patentfreie Arzneimittel zur Anwendung bei Kindern
 - Arrhythmogene Wirkungen verschiedener Wirkstoffe
 - HPV Impfungen: Effekte unterschiedlicher Impfpraktiken und gesundheitsökonomische Aspekte
 - Verfügbarkeit von Organspenden und Transplantationen in den neuen Mitgliedstaaten

- Budget: 33.000.000 €

ENCePP und IMI

- ENCePP (European Network of Centres for pharmacovigilance & Pharmacoepidemiology):
 - Unabhängige pharmakoepidemiologische Studien im Auftrag von Behörden und Industrie
 - Höchster Standard, transparent, unabhängig
 - Adressaten sind Forschungszentren in EU-Mitgliedstaaten

- IMI (Innovative Medicines Initiative)
 - Advanced therapies



Wassily Kandinsky:
13 Rechtecke, 1930

Das ist Pharmakovigilanz!

„Ich glaube, dass wir Beweise dafür haben, dass es einen Unterschied gibt zwischen dem, was wir wussten, und dem, was wir gefunden haben.“

Condoleeza Rice zu CBS am 30. Januar 2004