

Risikobewertung und Risikokommunikation

Vortragskonzept: Dr. J. Beckmann und Mitarbeiter

Prof. Dr. rer. nat. habil. Harald G. Schweim

**Präsident des Bundesinstituts für Arzneimittel
und Medizinprodukte (BfArM), Bonn**

Konsequenzen der Pharmakovigilanz- Globalisierung

Neu für die Pharmakovigilanz ist die Globalisierung von :

1. Wirtschafts- und Gesundheitspolitik
2. Arzneimittelindustrie
3. Arzneimittelinformation

Pharmakovigilanz Challenges

- Entdeckung der UAW
- Dokumentation
- Analyse
- Dissemination
- Patienten – und Fachinformationen
- Aufmerksamkeit des Arztes/Apothekers
- (klinisch)Pharmakologische Wissen

„Pharmacovigilance has no Boundaries“

Das Interesse der Pharmakovigilanz ist und war schon immer global:

Wenn im Ausland eine schwerwiegende UAW unter einem Arzneimittel auftritt, das auch im eigenen Land vermarktet wird, so ist diese Risikoinformation für die Behörde genau so relevant, wie wenn das daheim passiert wäre. (Und wenn was schief geht, ist sie dran!)

Definitionen

Schaden:

Durch eine bestimmte Wirkung verursachte Beeinträchtigung bei einer betroffenen Person oder Population

Gefahr:

Reale Möglichkeit, dass ein bestimmter Schaden eintreten wird

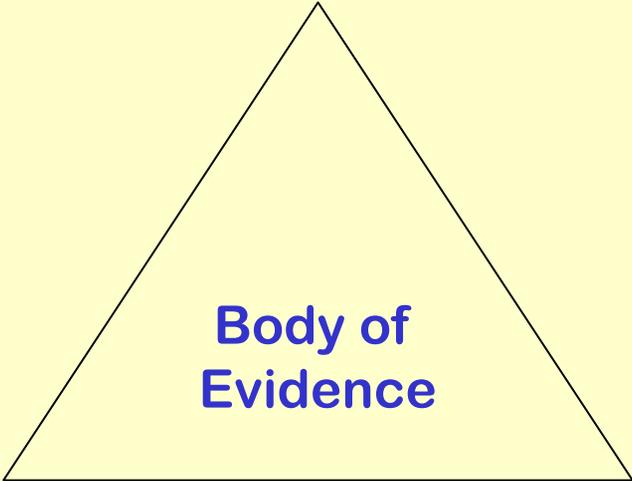
Risiko:

Quantifizierte Gefahr, d.h. die Möglichkeit eines Schadenseintritts zusammen mit der Wahrscheinlichkeit, mit der das bei exponierten Personen der Fall sein wird

Sources of Information on ADRs

Single Case Reports:

Quality + Causality



**Body of
Evidence**

Epidem. Studies:

Frequency + Causality

Pharmacol. Studies:

Mechanism + Causality

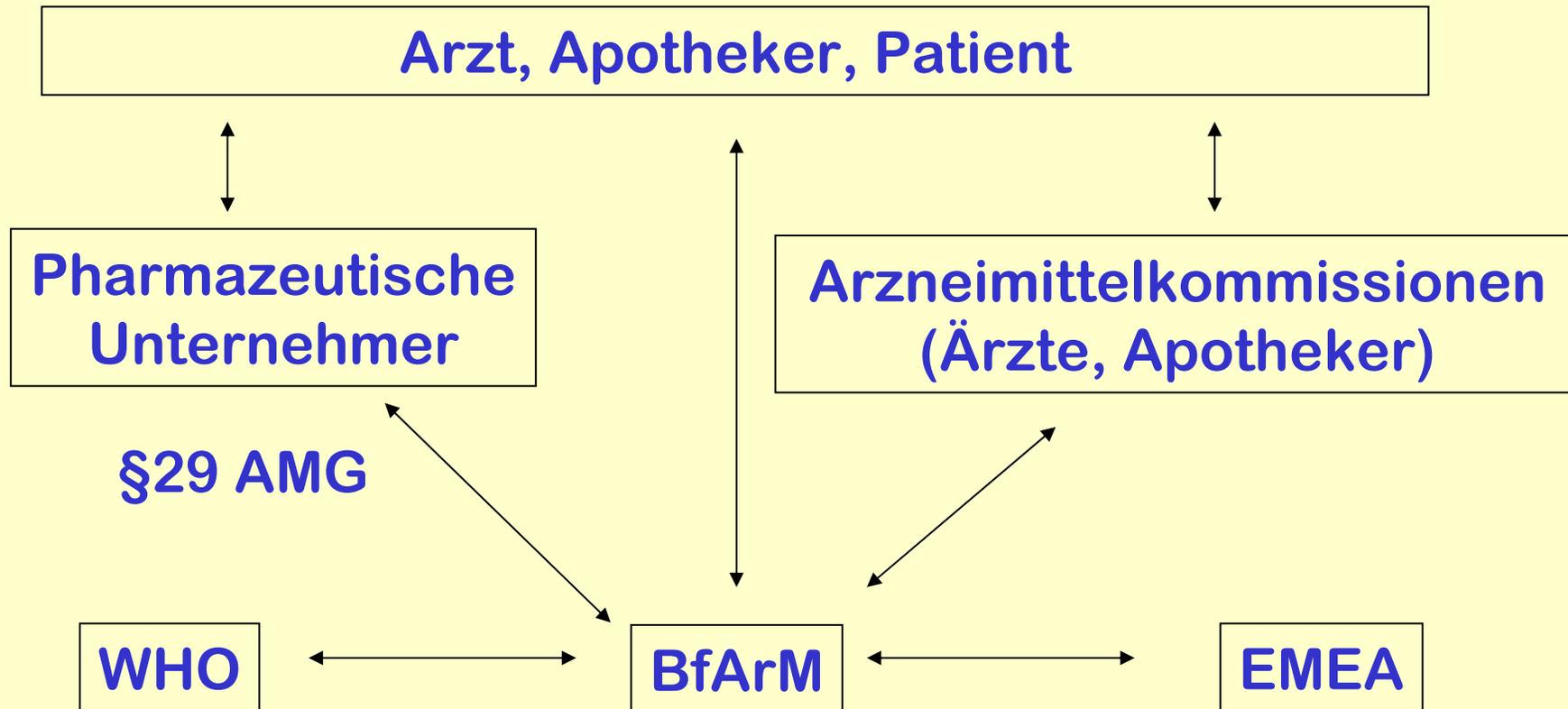
Observe
Measure
Explain



Galileo Galilei

This telescope has the advantage of discovering the ships of the enemy two hours before they can be seen with the natural vision.

Wege der Information



Quellen der Risikoerkenntnis (1)

I UAW-Fälle, absolut

Spontan gemeldete UAW-Fälle

Einzelfälle

zusammengefasste Fälle in „Line Listings“

„Aufgesuchte“ UAW-Fälle

aus intensiver Spontanerfassung

aus systemat. Kompletterfassung (z. B. Hautreaktion)

II Erkenntnisse der Arzneimittelanwendung

Verkaufszahlen

Verbrauchszahlen

in bestimmten Einrichtungen oder Populationen

in repräsentativen Stichproben

Quellen der Risikoerkenntnis (2)

III Studien mit Bezug UAW-Fälle / Exposition

Kontrollierte klinische Studien mit Intervention

Beobachtungsstudien ohne Intervention
(epidem. Studien)

Kohortenstudien (prospektive, von der Behandlung
ausgehend)

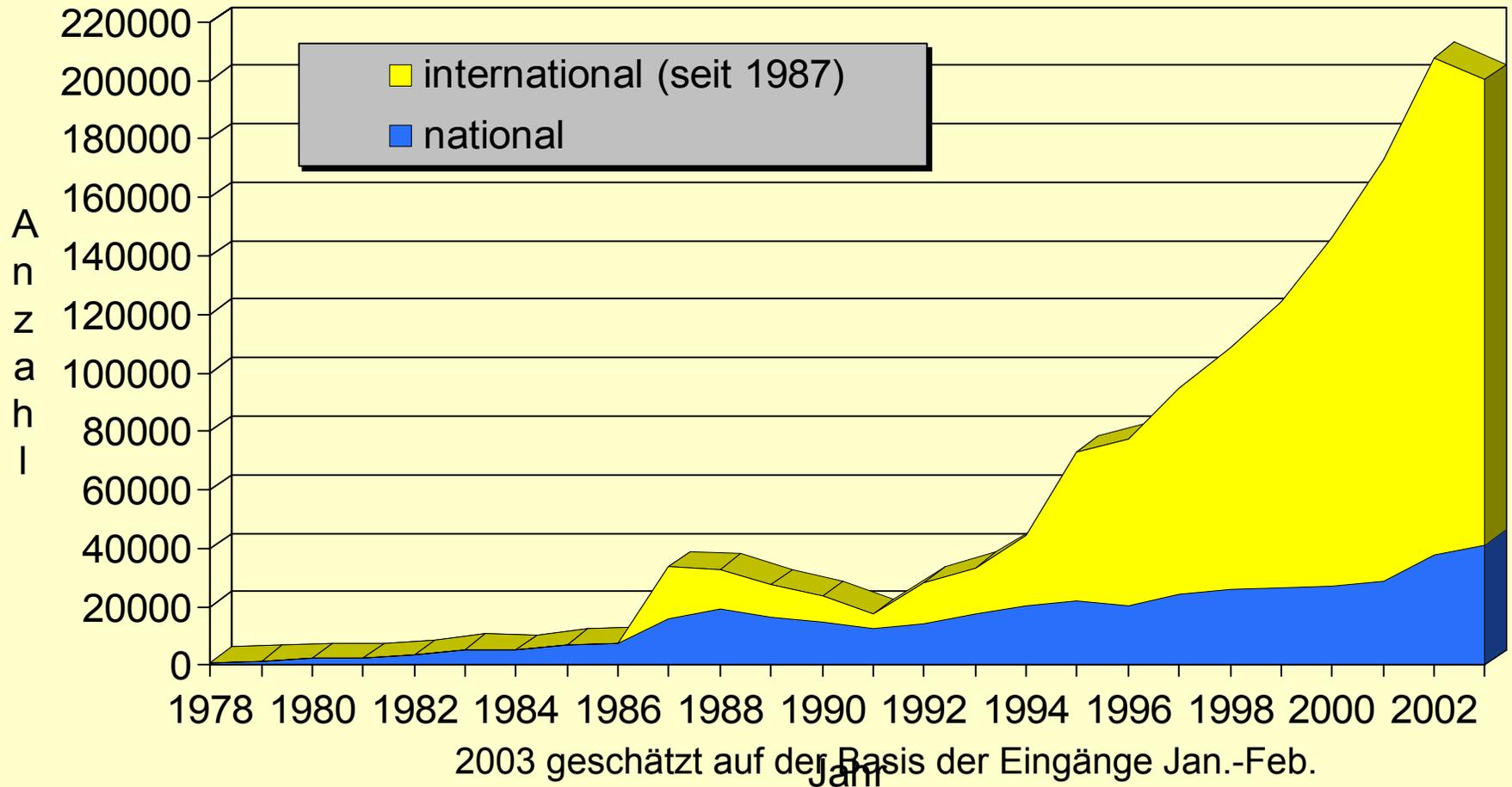
vergleichend, d.h. zwei- oder mehrarmig

nicht vergleichend, d. h. einarmig = Anwendungsbeobachtung

Fall-Kontroll-Studien (retrospektiv, vom UE ausgehend)

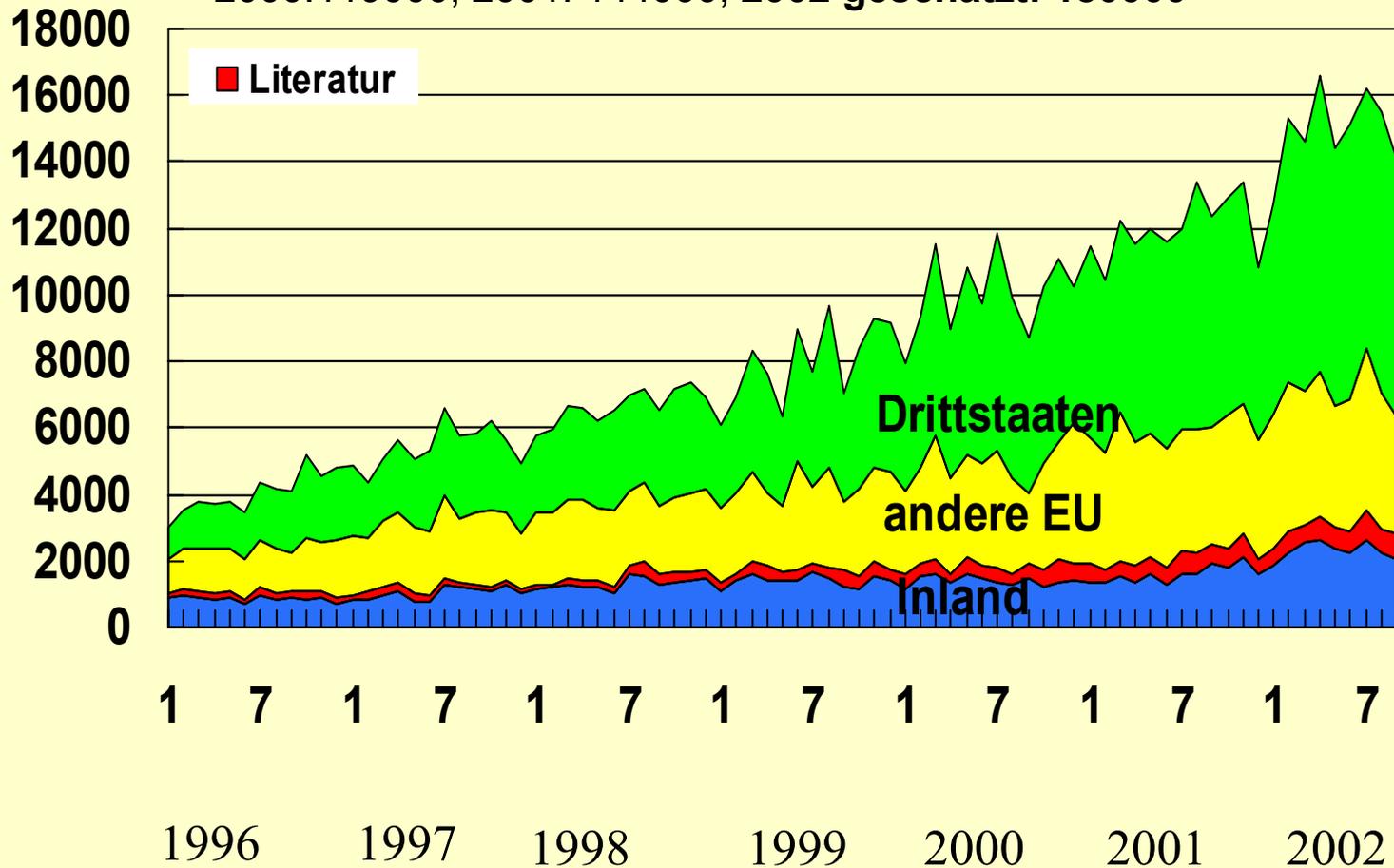
IV Pharmakologische Untersuchungen zu Mechanismen

Eingänge zu UAW-Berichten pro Jahr (1978 - 2003)



Eingänge zu UAW-Berichten pro Monat (1996 - 2002, Einzelfälle)

1996: 48500, 1997: 66000, 1998: 80000, 1999: 95000,
 2000: 119000, 2001: 144000, **2002 geschätzt: 180000**



Schaden bei Arzneimitteln = unerwünschte Arzneimittelwirkung

UAW-Einzelfälle werden bewertet bezüglich:

- a) Bekanntheit und Schweregrad
- b) Vermeidbarkeit
- c) Kausalität

Beurteilung der Bekanntheit einer UAW

Kriterien:

„Bekannt“ = „erwartet“ ist eine UAW aus einem Verdachtsfall dann, wenn sie hinsichtlich

- ihrer Art
- ihres möglichen Schweregrades
- ihrer Spezifität

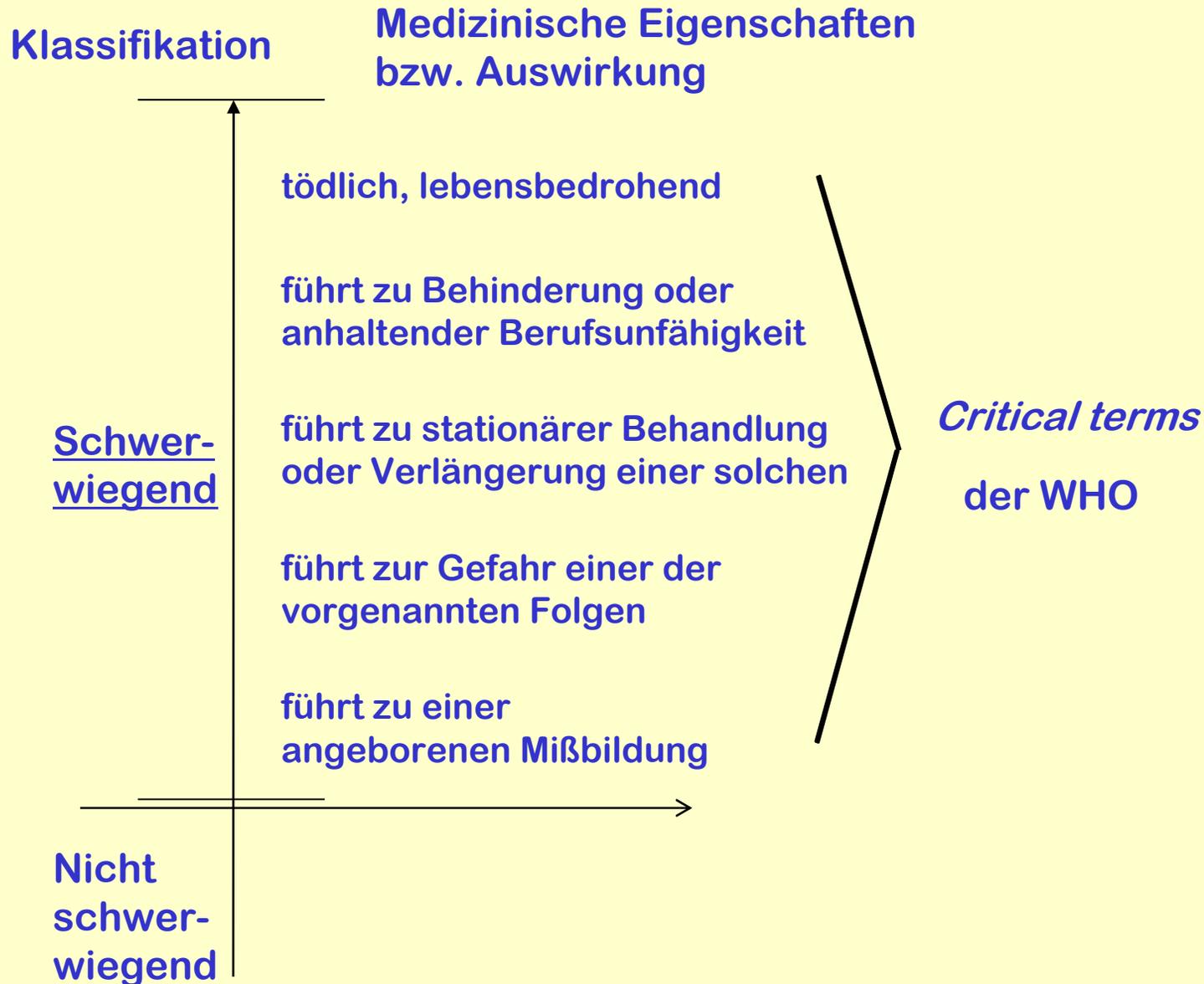
im Referenztext beschrieben ist.

Referenztext:

bei zugelassenen AM:

Fachinformation im Land der Behörde, die den UAW-Verdachtsfallbericht erhält

Klassifikation von UAWs nach Schweregraden



UAW-Risikofaktoren

Kategorien	Beispiele
pharmakodynamisch	bestehende HRSt
pharmakokinetisch	Langsammetabolisierer
Disposition	Fettleibigkeit
Exposition	Sonnenbrand
erblich	Thrombophilie
erworben	Leberzirrhose
langfristig	Diabetes
aktuell	Immobilisation
additiv	Magenschmerzen nach Aspirin + Indometacin
überadditiv	QT-Verlängerung unter Astemizol + Ketoconazol
nicht vermeidbar	Chinolon bei Patient mit sonst resistenter Infektion und langem QT
vermeidbar	OC bei Patientin mit Faktor V Leiden

Kausalitätsfragen zu UAW-Berichten

1. Konnte im vorliegenden Fall das unerwünschte Ereignis (UE) vom Arzneimittel (A) hervorgerufen werden, so dass ein UAW-Verdachtsfall vorliegt?
 - Wie wahrscheinlich ist dieses?
 - Hat ggf. A das UE allein verursacht, oder hat es dazu beigetragen?
2. Ist dieses UE generell als UAW (Nebenwirkung) von A anzusehen?
3. Ist im konkreten Behandlungsfall damit zu rechnen, dass sich die UAW manifestieren wird?
4. Liegt ein beobachteter Häufigkeitsunterschied im Auftreten einer bestimmten UAW unter den Arzneimitteln A und B an deren Unterschieden?

Mögliche Konsequenzen aus einer Kausalitätsbewertung

1. Entblindung eines Verdachtsfalls einer schwerwiegenden unerwarteten UAW in einer randomisierten klinischen Prüfung
2. Meldung eines UE als UAW-Verdachtsfall - spontan oder aus klinischen Prüfungen
3. Identifizierung eines „Signals“
4. Aufnahme der UAW in die Produktinformation
5. Beurteilung des Gesamtschadens für die öffentliche Gesundheit durch eine UAW
6. Gewichtung eines arzneimittelbedingten Risikos nach Evidenz
7. Suspendierung oder Widerruf der Zulassung wegen begründeten Verdachts nach § 30 (1) i. V. m. § 25 (2) 5 AMG
8. Schadenersatzanspruch oder -abwehr

Kriterien für eine Kausalitätsbewertung (I)

a) Zeitlicher Zusammenhang

- Abstand Medikationsbeginn - UE
- Dechallenge
- Eventuell Rechallenge

b) Alternativursachen

- Grunderkrankung
- Komedikation
- Körperliche Disposition
 - vererbt
 - erworben
- aktuelle Exposition gegenüber anderen Risikofaktoren

Kriterien für eine Kausalitätsbewertung (II)

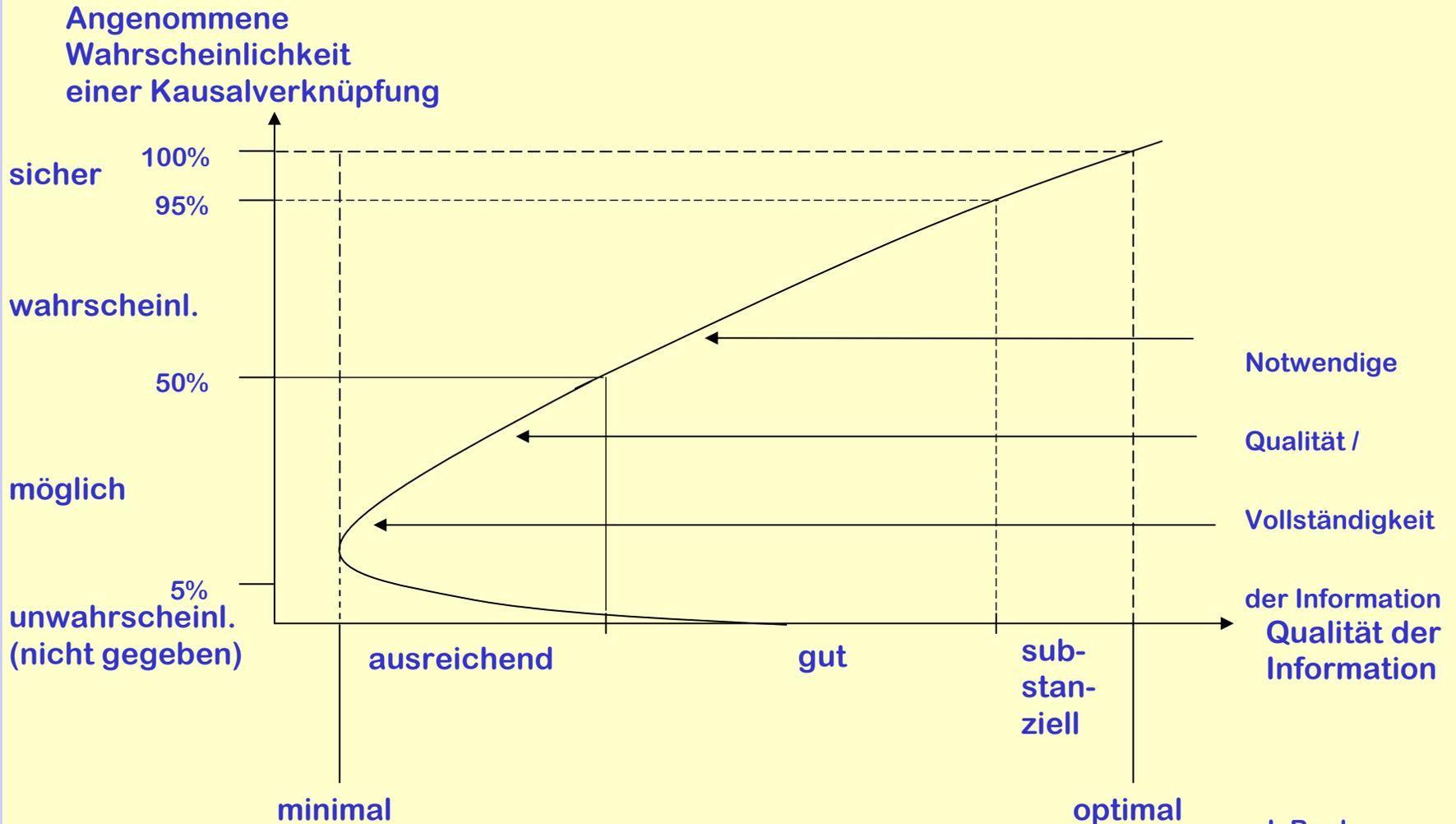
c) Pharmakologische Plausibilität

- Pharmakodynamik
- Pharmakokinetik
- Phänomenologie (Bayes'scher Ansatz)

d) Beurteilbarkeit

- Technische Qualität
- Vollständigkeit der Dokumentation
 - Nur Minimalangaben
 - Dazu Daten der Medikation („passabler“ Fall)
 - Dazu Daten der Komedikation („substanzieller“ Fall)
 - Dazu gesamter relevanter Rest („Index case“)

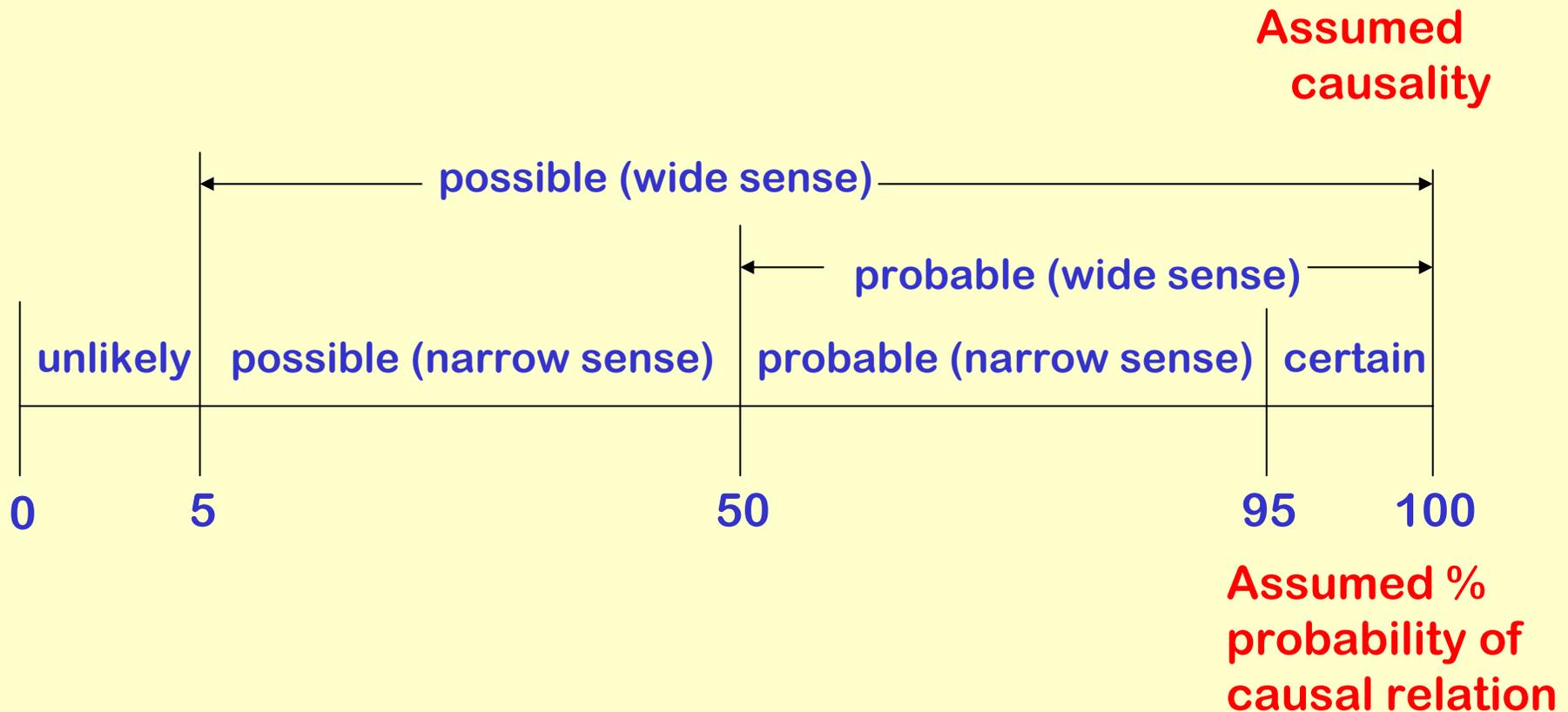
Maximale Kausalitätsklassifikation in Abhängigkeit von der Qualität eines UE-Berichtes



Häufig verwendete Begriffe für die Klassifizierung einer angenommenen Wahrscheinlichkeit für die Kausalverknüpfung zwischen beobachtetem UE und Arzneimittelanwendung

- sicher
- wahrscheinlich (i. S. von „nur“ wahrscheinlich)
- möglich (i. S. von „nur“ möglich)
- unwahrscheinlich (= nicht gegeben)
- nicht beurteilbar
- nicht beurteilt
- z. T. noch „entfernt“, „zweifelhaft“ o. ä.

Degrees of Assumed Causality and their Meanings in Terms of Probability of Causal Relation in the Assessment of Adverse Events / Drug Reactions



Causality assessment by Sherlock Holmes (in a remark to Dr. Watson)

“When you have eliminated the impossible,
whatever remains, however improbable,
must be the truth.”

Fallzahl, Kausalität und Schweregrad einer UAW als Komponenten für ein „Signal“ oder Motiv für eine risikosenkende Maßnahme

Kausalität



Fläche = Evidenz für die UAW

Zahl an UAW-Fällen

Signal

Eine neue Information über ein **arzneimittelbedingtes Risiko**, die Anlass zur weiteren Abklärung gibt.

Komponenten sind

- die Schwere der UAW
- die Anzahl der vorliegenden Berichte
- die Zuverlässigkeit der Information

Wovon hängt die Anzahl der UAW-Spontanmeldungen zu einem Arzneimittel ab? (I)

1. Häufigkeit der Anwendung des Arzneimittels
2. Häufigkeit des Auftretens der UAW bei Anwendern
3. Reporting Rate
(Anteil der berichteten an den aufgetretenen UAWs)
 - 3.1 Bekanntheit der UAW (auch Neuheit des AM)
 - 3.2 Schweregrad der UAW
 - 3.3 Erkennbarkeit der UAW (Symptome, Diagnostik, Latenz, Verschweigungstendenz beim Patienten)
 - 3.4 Kenntnisse des Meldenden

Wovon hängt die Anzahl der UAW-Spontanmeldungen zu einem Arzneimittel ab? (II)

3.5 Motivation des Meldenden

- besondere Aufforderung
- Feed-back vom Empfänger
- technische Erleichterung
- finanzielle Vergütung
- Presseaktivitäten

3.6 Demotivation des Meldenden

- Missverständnisse bzgl. dessen, was zu melden ist
- Zwangsausübung durch Meldepflicht
- Furcht vor juristischen Folgen
(Kunstfehler, Firmenklage)

Under-Reporting aus Sicht des Vorsitzenden der Pharmacovigilance Working Party des CPMP

(Sue Wood Symposium)

Myths about Under-Reporting

- Level is fixed at 90%
i.e. 10% of reactions are reported
- Level of reporting has a linear
relationship with the effectiveness
of a scheme
- Under-reporting undermines the
concept of ADR reporting

Reporting Rate - Ermittlung, Variabilität

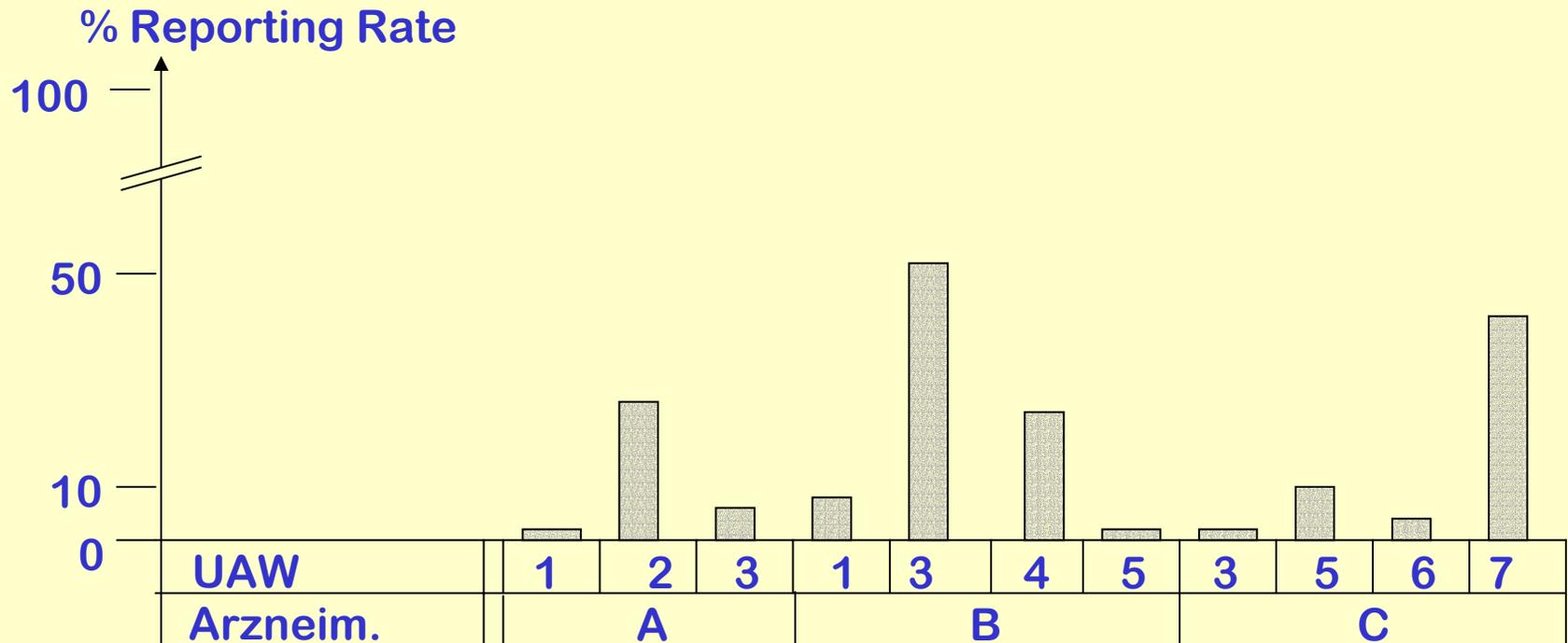
$$\text{Reporting Rate} = \frac{\text{Anzahl berichteter UAWs}}{\text{Anzahl aufgetretener UAWs}}$$

Zu ermitteln aus:

systematischen Studien mit UAW-Totalerfassung

plus

Spontanberichten aus gleicher oder vergleichbarer Population



Worüber können UAW-Spontanmeldungen informieren?

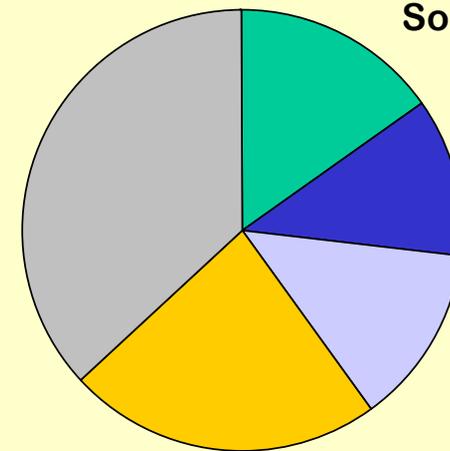
- 1. Qualität von UAWs**
- 2. Interaktionen**
- 3. Risikofaktoren**
- 4. Mögliche Mechanismen (Hypothesengenerierung)**
- 5. Verordnungs- und Anwendungspraxis**
- 6. Trends in der Verordnung
und evtl. der Patientenempfindlichkeit**
- 7. Melde- und (eingeschränkt) Auftretensprofile
von UAWs**
- 8. Signifikantes Herausragen der Meldehäufigkeit
bestimmter UAWs bestimmter Arzneimittel
aus dem Datensatz**
- 9. U.U. relative Häufigkeit einer UAW
von zwei oder mehr Arzneimitteln**
- 10. Mindestanzahl und u.U. (wenn Exposition bekannt)
Mindesthäufigkeit an UAWs**

UAW-Profile

Prozentuale Häufigkeit verschiedener zu einem Arzneimittel beobachteter UAWs, gemessen an der Gesamtheit aller auf eine bestimmte Weise -z.B. im Spontanberichtserfassungssystem - ermittelten UAWs dieses Arzneimittels. Meist dargestellt als Kuchendiagramm. Ermöglicht eine gewisse Typisierung eines Arzneimittels.

Gefahr: Verwechslung zwischen prozentualer und absoluter Häufigkeit einer UAW

Herz-Kreislaufsystem



Sonstige

ZNS

Psychiatrische
Störungen

Haut und
Hautanhangsgebilde

Auswertung der UAW-Datenbank anhand von „Proportional Reporting Ratios“

	Interessierendes AM	Alle anderen AM
Interessierende UWA	a	b
Alle anderen UWAs	c	d

1. Berechnung $PRR = \frac{a / a+c}{b / b+d}$

2. Ermittlung von χ^2

als Maß für die Zuverlässigkeit der Annahme,
dass der PRR-Wert gegenüber dem
aufgrund der Datenbank erwarteten Wert
einen wahren Unterschied in der Häufigkeit von a anzeigt

Bedingungen, unter denen Häufigkeitsunterschiede von Spontanberichten zu zwei Arzneimitteln ein **Signal** für einen wahren Risikounterschied darstellen

- Gleiche und enge Indikation
- in etwa gleichbleibendes **Risiko** über die **Zeit (hazard function)** und **Anwendungsdauer** (z.B. Patienten-Behandlungsjahre) als Nenner oder kurze anfängliche **Risikoperiode** und Patientenzahl als Nenner
- gleiches Herkunftsgebiet der Berichte
- etwa gleicher Zulassungsraum
- keine wesentlichen Presseaktivitäten
- Bezug auf jeweils geschätzte Exposition (z.B. Verkaufszahlen)

und dann ca. 5 -10 facher Unterschied.

Welche Möglichkeiten gibt es, die wahre Inzidenz einer UAW eines Arzneimittels zu nennen?

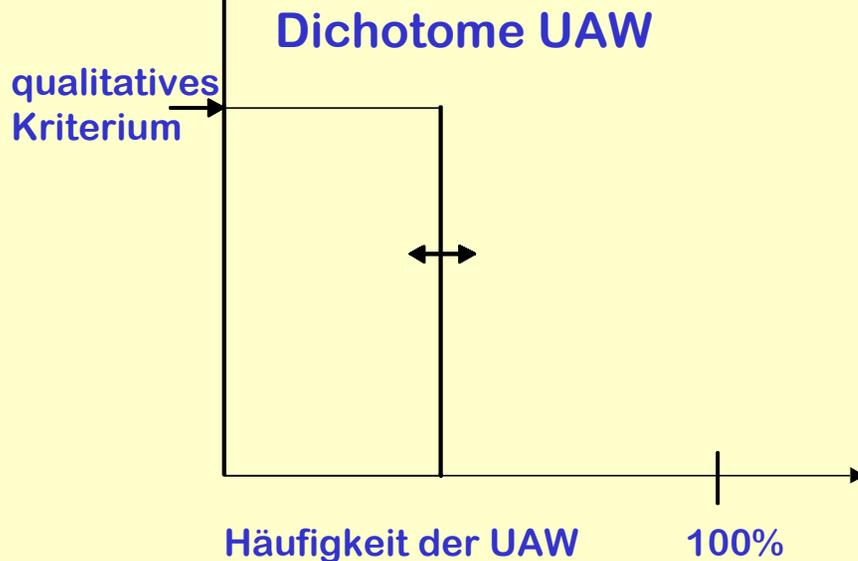
Sinkende
Evidenz

1. Placebo-Kontrollierte klinische Prüfung, Differenzbildung zur Bestimmung des **"attributable Risk"**.
2. Zweiarmlige Kohortenstudie mit Vergleich **Arzneimittel vs. Nicht-Behandlung** und Differenzbildung für das **"attributable Risk"**.
3. Fall-Kontroll-Studie mit relativem Risiko als Ergebnis in Verbindung mit einer für eines der Arzneimittel bekannten absoluten Inzidenz.
4. Einarmige Kohortenstudie bzw, AWB.



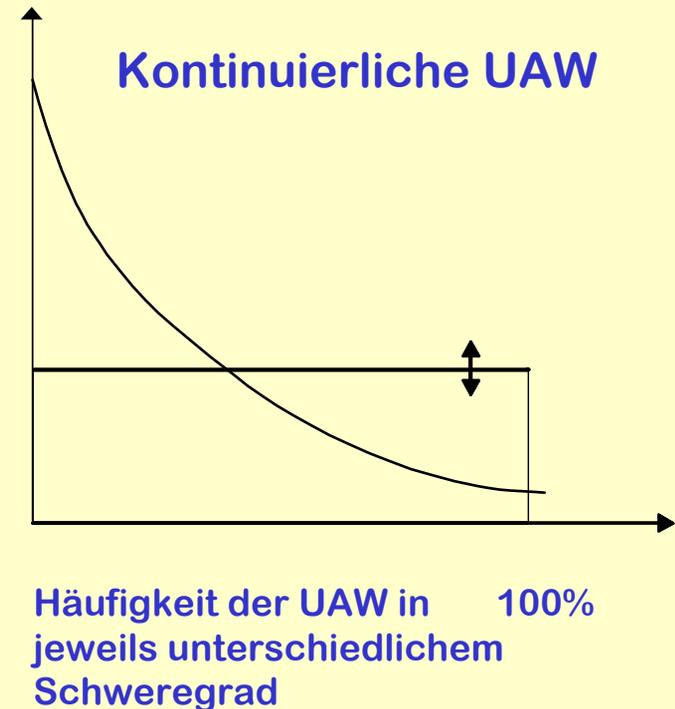
Risiko einer Arzneimittelbehandlung auf Grund einer bestimmten Art von UAWs

Schweregrad
der UAW



Schweregrad
der UAW

quantitatives
Kriterium



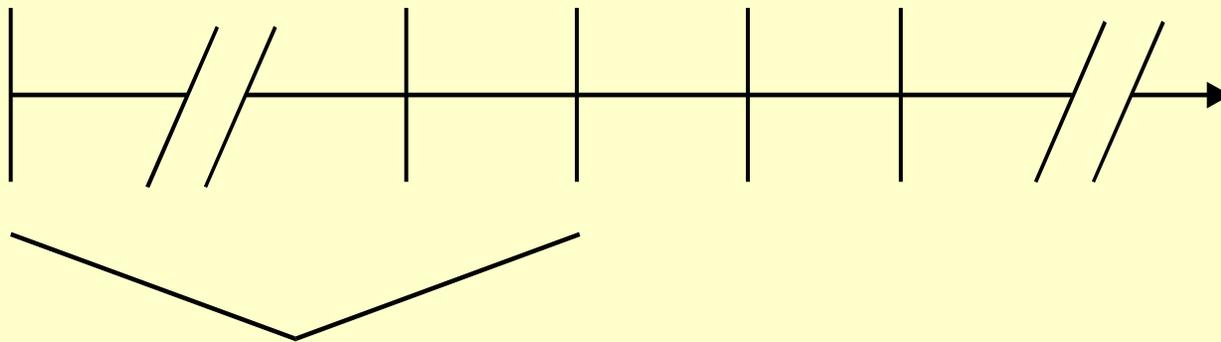
Beschreibung der Häufigkeit von UAWs

CIOMS-III-

sehr selten selten gelegentlich häufig sehr häufig

Einteilung

<0,01% 0,01–0,1% 0,1–1% 1–10% >10%

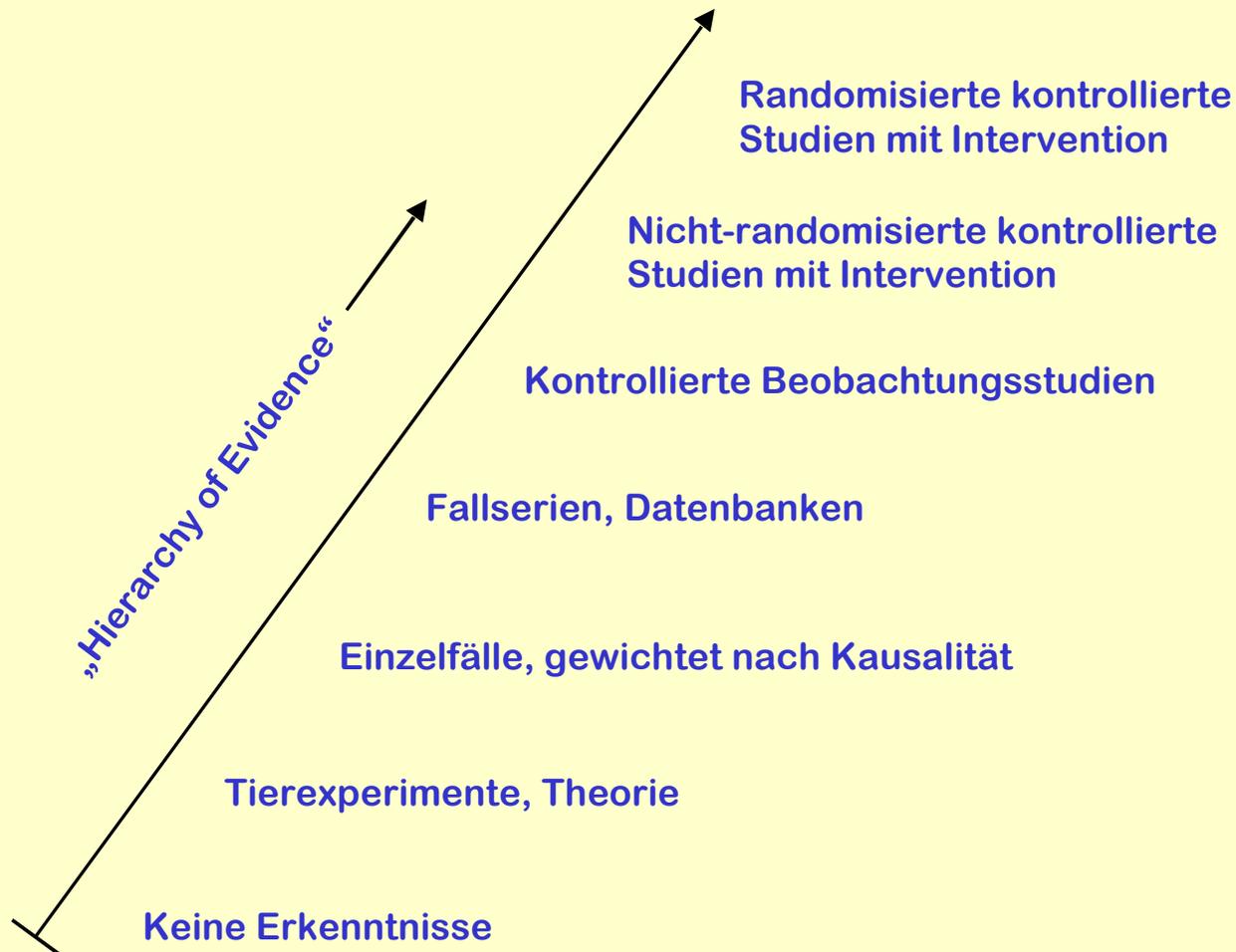


**Alte Deutsche
Einteilung**

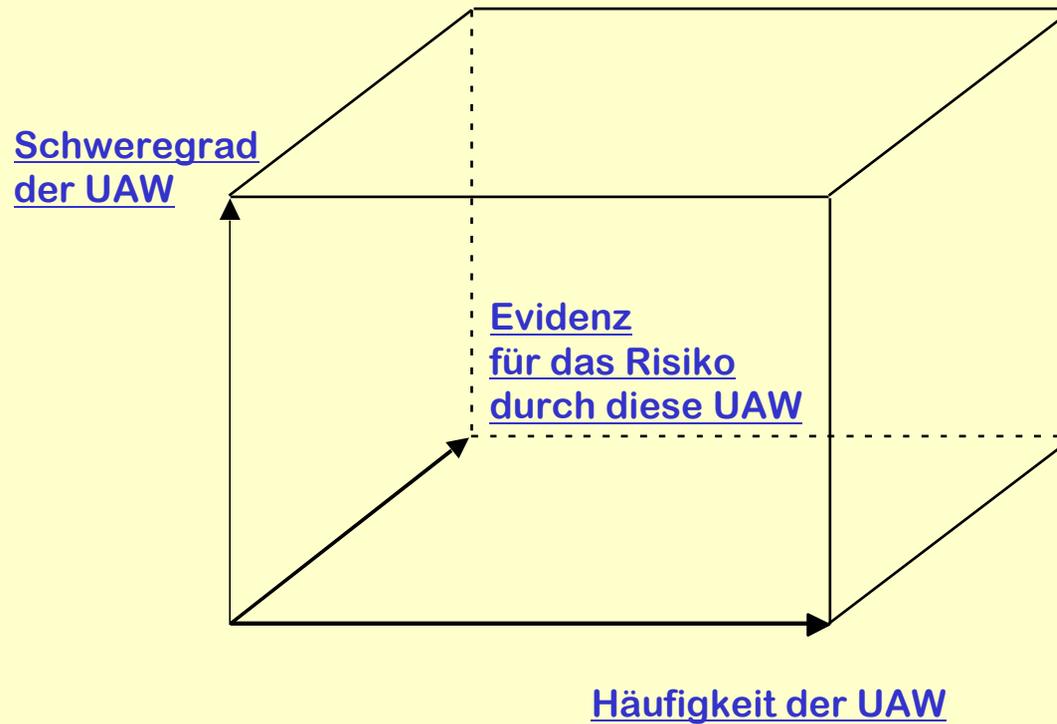
in Einzelfällen

selten gelegentlich häufig

Rangordnung der Quellen zur Evidenz für das Risiko einer Arzneimittelbehandlung auf Grund einer bestimmten UAW-Art



**"Evidenz-gewichtetes" Risiko durch UAWs einer Art =
Gewicht des Risiko-Argumentes mit Bezug auf diese UAW**



**Parameter für die Schwere der Patientenbeeinträchtigung
oder -gefährdung durch eine Krankheit und die
dazu "antagonistische" Wirksamkeit eines Arzneimittels**

Beeinträchtigung/
Gefährdung durch
eine Krankheit

Art und
aktuelles Ausmaß

Dauer

Folgen

durch Risikofaktoren
bedingte
Wahrscheinlichkeit
des Eintretens

Antagonistische
Wirkung des
Arzneimittels

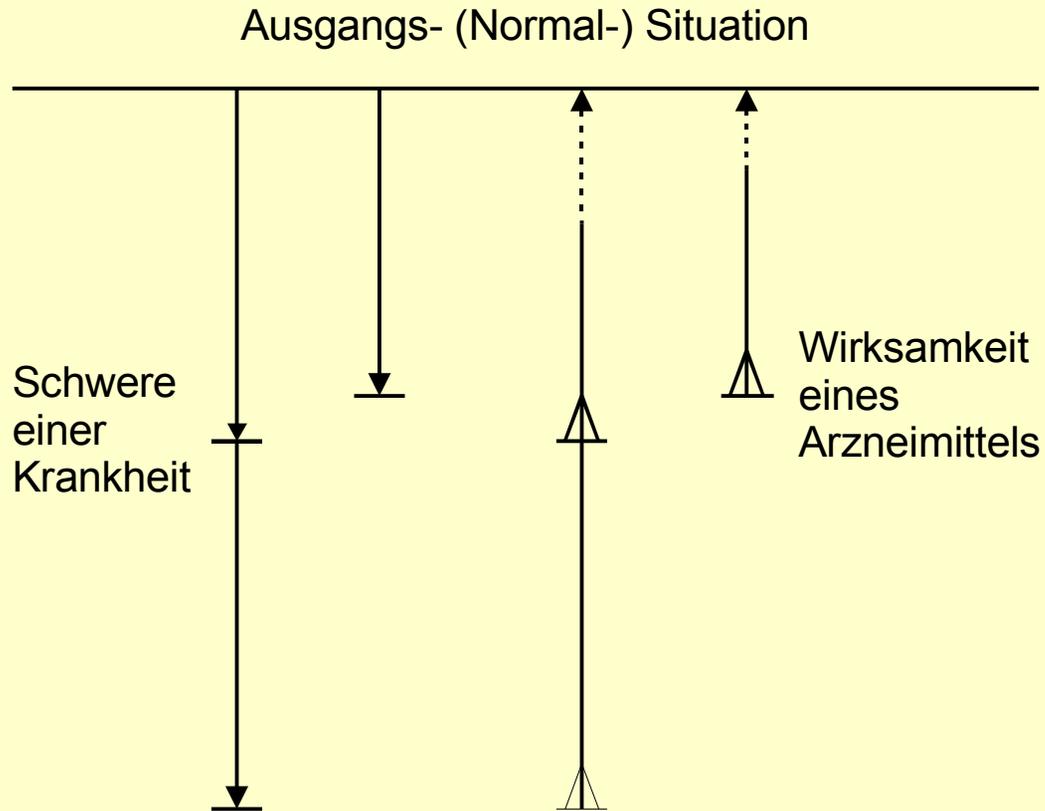
Beseitigung oder
aktuelle Senkung

Abkürzung

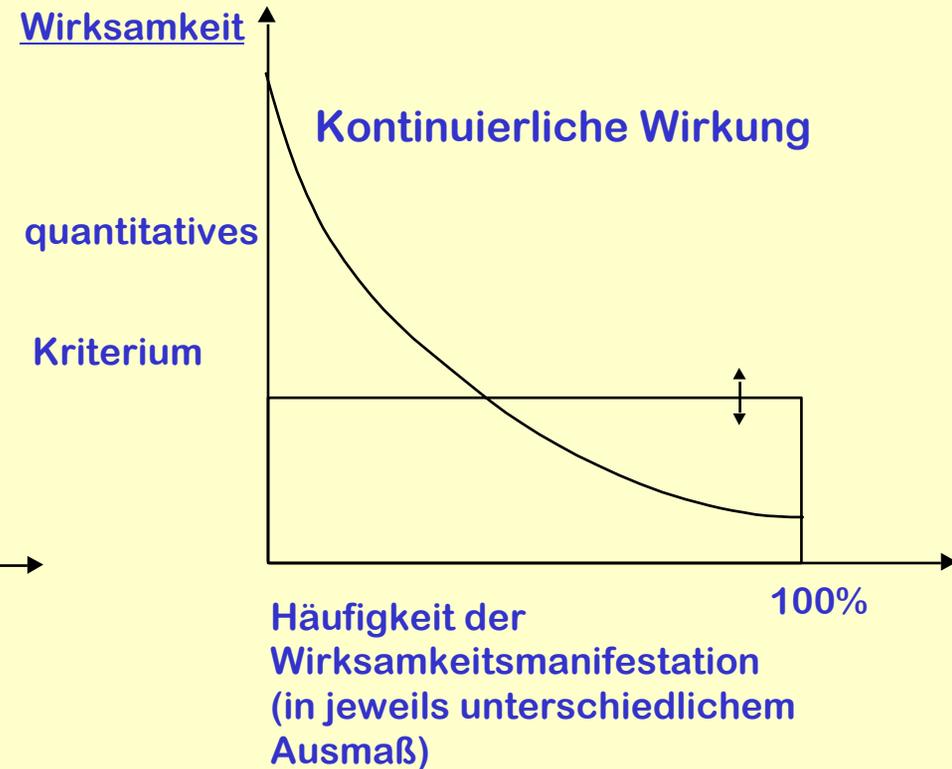
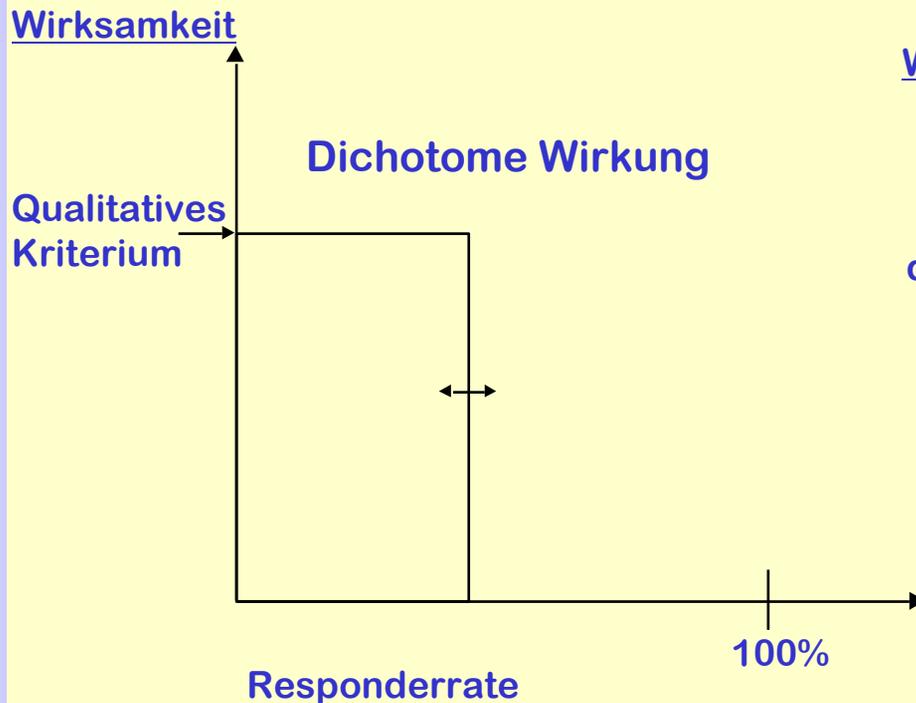
Verhinderung

Prophylaxe durch
Beseitigung von
Risikofaktoren
oder Diagnostik

Richtung und Ausmaß der Wirksamkeit eines Arzneimittels bei der Therapie oder Verhütung einer Krankheit



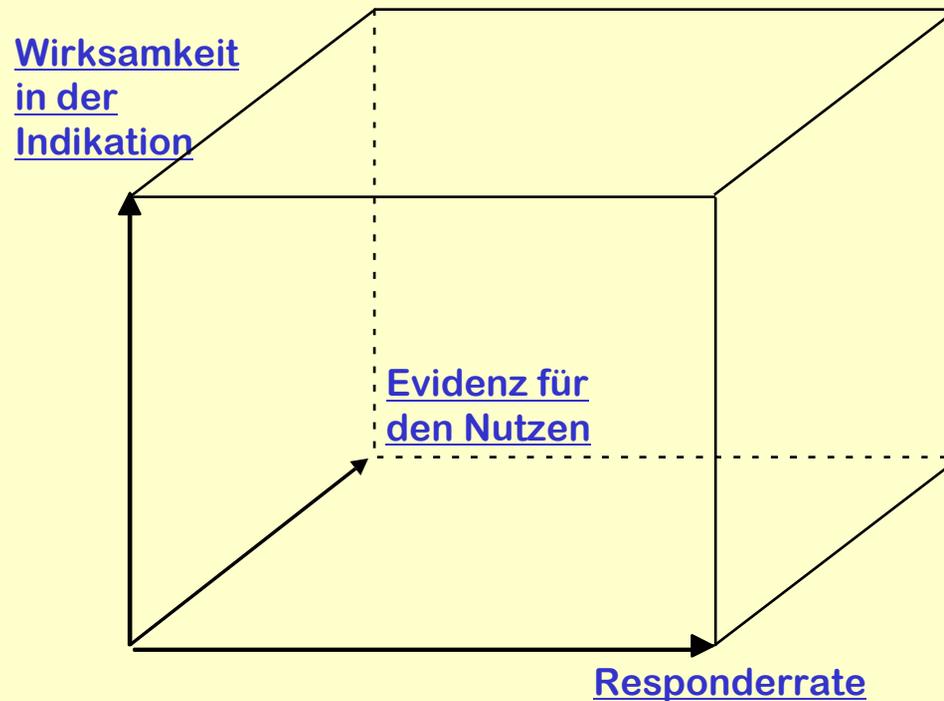
Nutzen eines Arzneimittels in einer Indikation - Rechtecke mit den Seiten „Wirksamkeit im Einzelfall“ und „Responderrate“



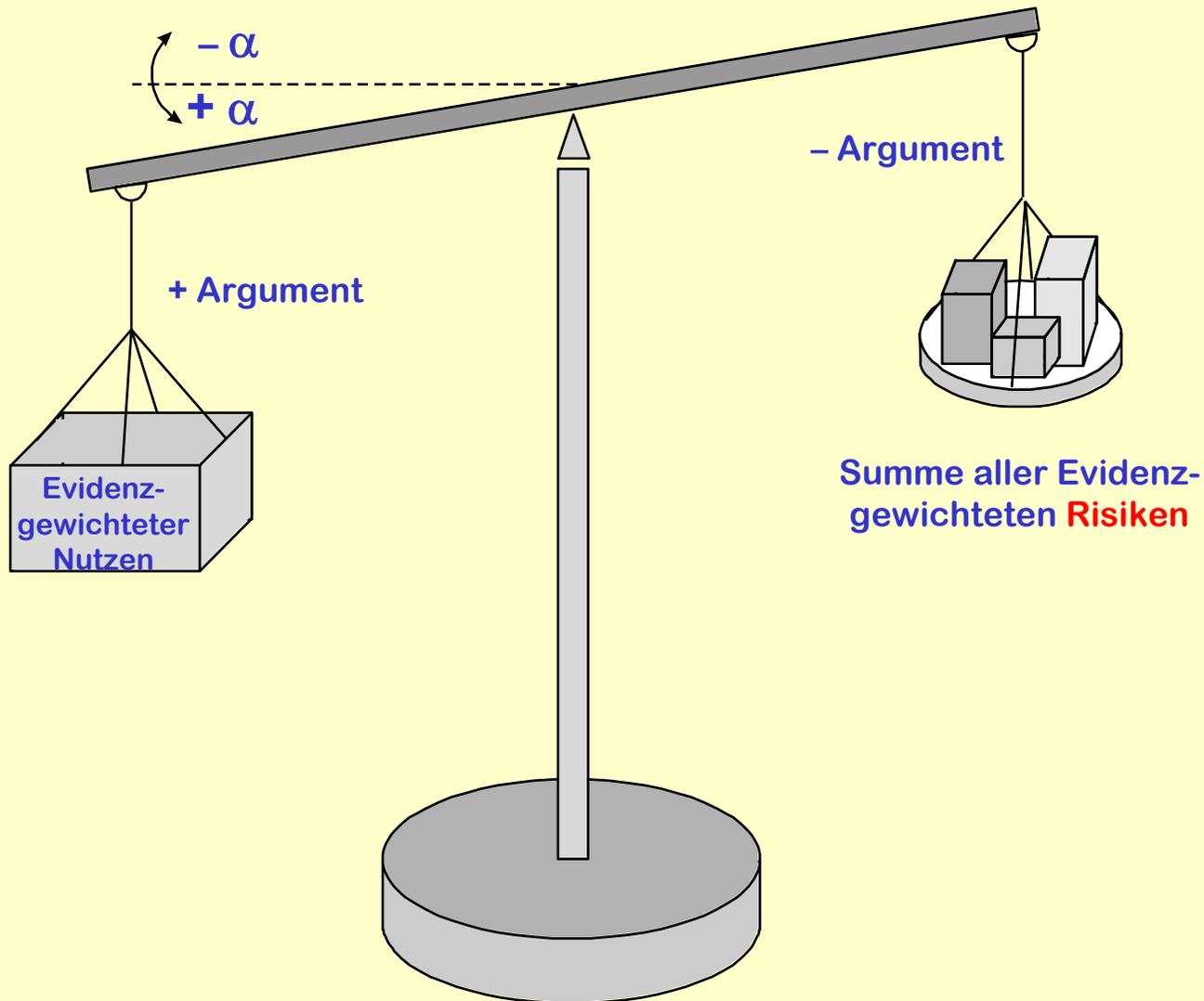
Rangordnung der Quellen zur Evidenz für den Nutzen eines Arzneimittels in einer Indikation und Verhalten / Aktivitäten der beurteilenden Behörde



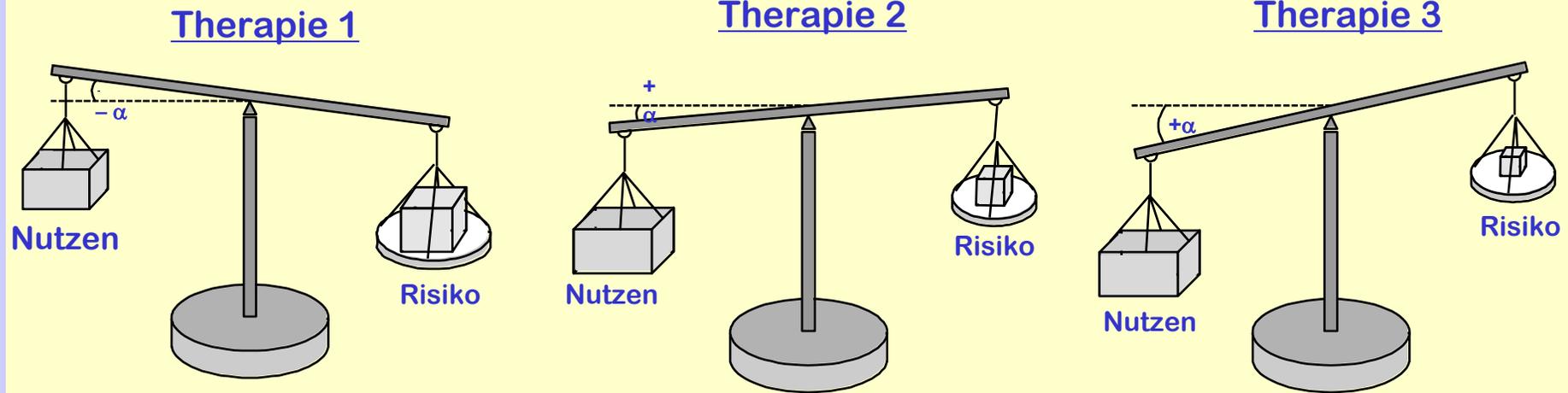
"Evidenz-gewichteter"
Nutzen = Gewicht des Nutzen-Argumentes
(für eine Indikation)



Abwägung der positiven Nutzen- gegenüber den negativen Risiko-Argumenten bei der Bewertung eines Arzneimittels



Vergleich der Nutzen / Risiko-Verhältnisse von Therapie zu Therapie (Risiken durch verschiedene UAWs jeweils in einem Quader zusammengefasst)



Maßnahmen zur Verbesserung der Argumente für ein günstiges Nutzen / Risiko-Verhältnis bei einem Arzneimittel

1. Verbesserung der Wirksamkeit im Einzelfall:
Indikationseinschränkung auf Personen, die gut reagieren,
Veränderung des Therapieregimes (Dosierung, Art der Anwendung),
Verbesserung von Galenik und Bioverfügbarkeit
2. Verbesserung der Responderrate:
Non-Responder als relative Kontraindikation (erst „Therapieversuch!“)
3. Verbesserung der Evidenz für den Nutzen:
Iniziiierung weiterer Wirksamkeitsstudien
4. Verminderung der Schwere einzelner UAWs:
Angabe der UAW und evtl. Notfallmaßnahmen,
Warnhinweis auf Risikofaktoren und -symptome, Empfehlung von Kontrollen
5. Verminderung der UAW-Häufigkeit:
Aufnahme von Kontraindikationen, Warnhinweise auf Risikofaktoren
6. Verbesserung der Evidenz in Bezug auf die Sicherheit:
Anordnung von Untersuchungen, die das Risiko klären,
ggf. den Risikoverdacht entkräften können.

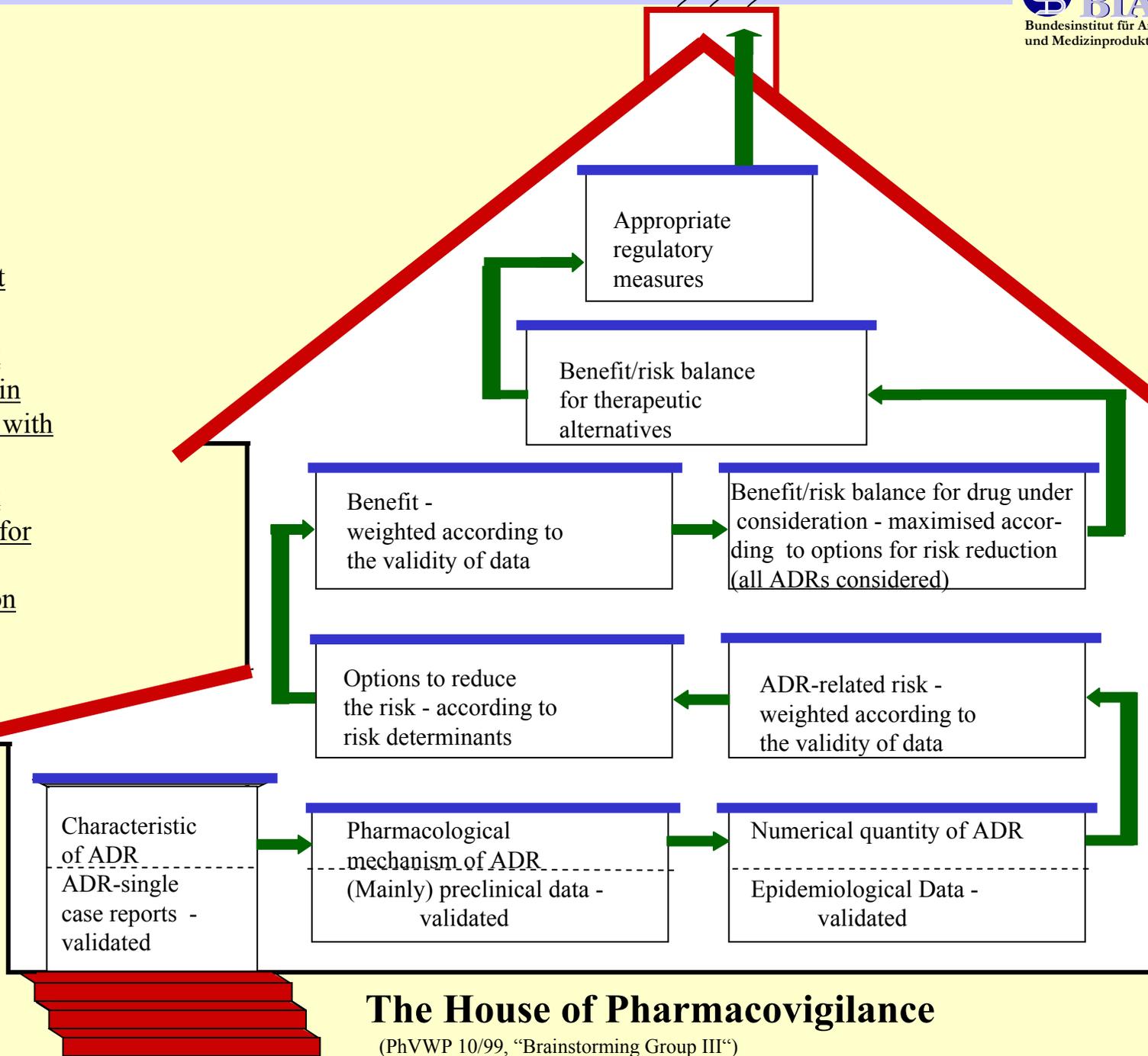
Risk Management

Benefit/Risk Assessment in Comparison with Alternatives

Benefit/Risk Assessment for Drug under Consideration

Risk Assessment

Risk Identification



The House of Pharmacovigilance

(PhVWP 10/99, "Brainstorming Group III")

The Erice Declaration (I)

On Communicating Drug Safety Information

Preamble: ... The inherent uncertainty of the risks and benefits of drugs needs to be acknowledged and explained. Decisions and actions that are based on this uncertainty should be informed by scientific and clinical considerations and should take into account social realities and circumstances ...

The Erice Declaration (II)

**International Conference on
Developing Effective Communications in Pharmacovigilance
(Erice, Sicily; 24 - 27 September 1997)**

- 1. Drug Safety Information must serve the health of the public. ...
Facts, hypothesis and conclusions should be distinguished, uncertainty acknowledged, and information provided in ways that meet both general and individual needs.**
- 2. Education in the appropriate use of drugs including interpretation of safety information ...
Drug information ... to the public ... should be balanced with respect to risks and benefits.**

The Erice Declaration (III)

3. All evidence to assess and understand risks and benefits must be openly available.
4. Independent national systems to ensure ... safety information ...
5. ... Innovation in drug safety monitoring ... and communication ...

Medizinische Publikationen

Richtlinien des „International Committee for Medical Journal Editors“

- Autoren erklären finanzielles Interesse (Arbeitsverhältnis, Beratertätigkeit, Honorar, Aktienbesitz)
- Verfasser legen wissenschaftlich konkurrierende Beziehung offen
- Darlegung von Interessenskonflikten (bes. bei Editorials oder Übersichtsarbeiten)
- Darlegung von Sponsoring und Rolle des Sponsors bei Auswertung der Daten und Abfassung des Manuskriptes
- Gutachter legen Interessenkonflikt bei Theorien einer Arbeit dar
- Interessenskonflikte von Redakteuren werden dargelegt.

Informationsweitergabe durch AM-Behörden

1. Stufenplanschreiben (alle St I- und St II-Schreiben) an PUs

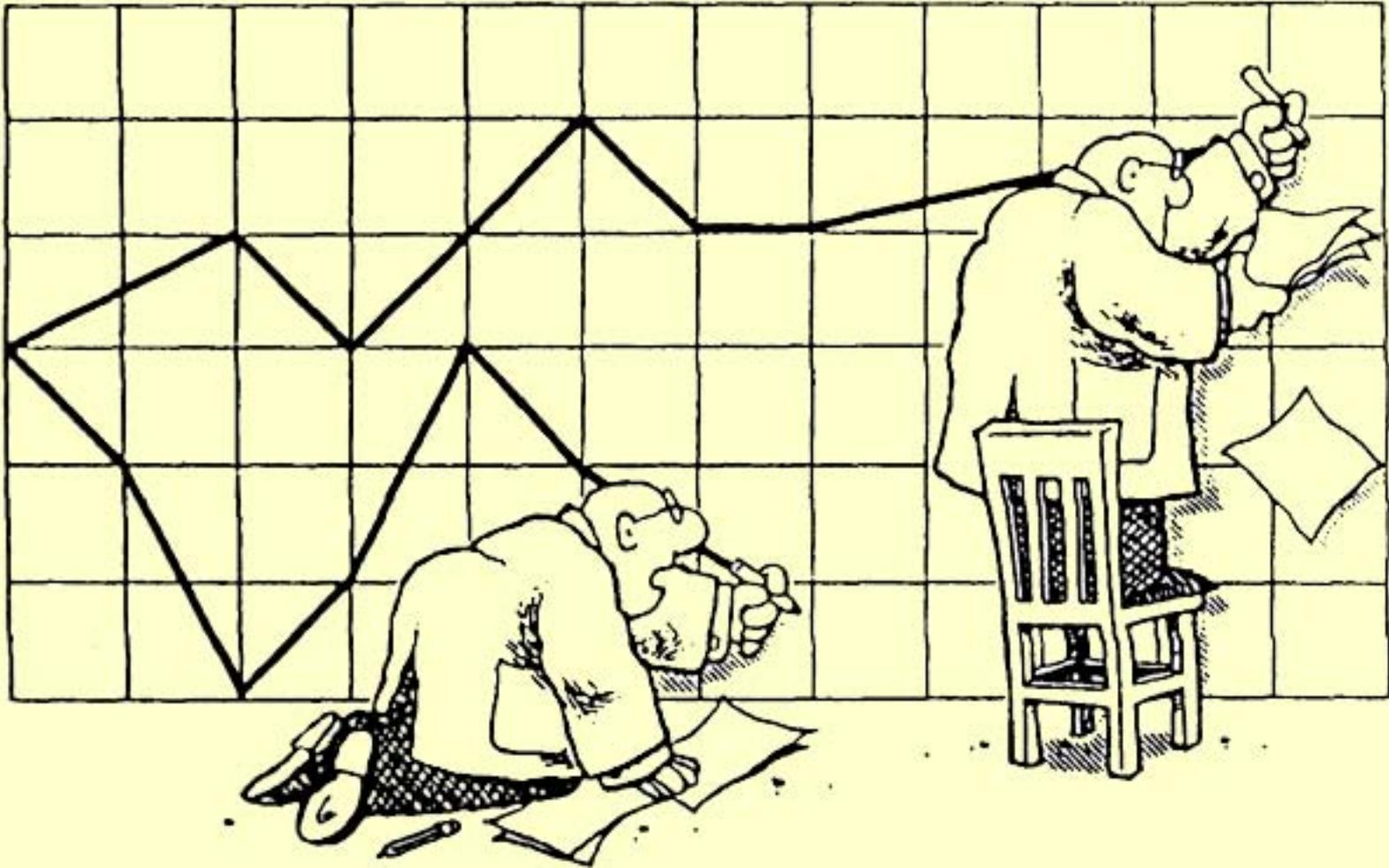
- andere Behörden (Bund, Land)
- andere BOBs (PEI, BgVV)
- AKs; von dort Information der entsprechenden Berufsgruppen
- Pharmaverbände (BPI, BAH, VFA, VAP)

2. Arzneimittelschnellinformation (ASIs)

- zur Information der Fachöffentlichkeit über kürzlich bekannt gewordene Risiken
- zur Information der Fachöffentlichkeit über aktuelle Zulassungen bedeutsamer neuer Arzneimittel
 - ▶ an das Bundesgesundheitsblatt
 - ▶ an die AkdÄ
 - ▶ an die AK-Apotheker

3. Pressemitteilungen

- zur Information der Öffentlichkeit über allgemein interessierende, vom BfArM angeordnete Maßnahmen.



"HEY, I THOUGHT WE WERE WORKING WITH THE SAME DATA..."

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)



Danke für die Aufmerksamkeit !