

Symposium der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 21. Oktober 2011 in Zürich

im Rahmen des 13. Jahreskongresses für Klinische Pharmakologie

„Pharmacovigilance: from signal detection to pharmacoepidemiology“

Frau Dr. Helga-Maria Jakob/Boehringer Ingelheim und PMS-Vorstand und Rudolf Stoller/Leiter Arzneimittelsicherheit Swissmedic begrüßen die rund 100 Teilnehmer. Jakob stellt kurz die 1966 gegründete, vom vfa getragene Paul-Martini-Stiftung (PMS) vor.

Dr. Astrid Herpers/Boehringer Ingelheim erläutert „Neue EU-Regularien zur Arzneimittelsicherheit - Bedeutung für den Arzt“. Das von der Europäischen Kommission vorgelegte so genannte Pharmapaket besteht aus a) einer Verordnung und Richtlinie zur Pharmakovigilanz, b) einer Richtlinie zur Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen und c) einer Richtlinie zur Patienteninformation. Die beiden bisher finalisierten Teile a) und b) lassen einen weiteren Kompetenzzuwachs für die europäische Zulassungsagentur EMA zulasten der nationalen Zulassungsbehörden erkennen. Die direkt in allen EU-Mitgliedstaaten geltende Verordnung Nr. 1235/2010 zur Pharmakovigilanz enthält insbesondere folgende neue Anforderungen: Liste von Medikamenten, die einem verstärkten Monitoring unterliegen und mit einem noch festzulegenden Symbol gekennzeichnet werden sollen; Webportal der EMA mit Risikomanagementplänen; Sicherheitsstudien nach der Zulassung, neues Pharmakovigilanz-Gremium bei der EMA, das alle Pharmakovigilanzthemen behandelt und u.a. auch Studien nach der Zulassung zur Sicherheit (PASS) und künftig auch Wirksamkeit (PAES) verlangen kann; Angabe der Chargen-Nr. bei Nebenwirkungsmeldungen für bestimmte Medikamente; Patienten-berichtete Nebenwirkungsmeldungen und abgestuften Zugang zu Nebenwirkungsberichten für die Öffentlichkeit. Die am 11. Juni 2011 im EU-Amtsblatt publizierte „Detailed Guidance on the collection, verification and presentation of adverse event reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use“ ('CT-3') bringt insbesondere folgende Änderungen: Development Safety Update Reports (DSURs) statt Annual Safety Reports (ASRs); SUSAR (suspected unexpected severe adverse reactions) Line Listings mit Bewertung statt Einzelmeldungen. Hierbei sind aber nach wie vor ggfs. abweichende rechtliche verbindliche nationale Regelungen (in Deutschland: Arzneimittelgesetz bzw. GCP-

Seite 1/4

Kontakt:

Dr. Siegfried Throm
Telefon 030 20604-301
info@paul-martini-
stiftung.de

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
www.paul-martini-
stiftung.de

Verordnung) zu beachten. Abschließend weist Herpers auf die neue, seit 8. Juli 2011 geltende Eudravigilance Access Policy der EMA hin, nach der ein abgestufter Zugang zu Nebenwirkungsberichten unter Beachtung des Datenschutzes für Behörden, Ärzte, Forschungsorganisationen, Firmen und die Öffentlichkeit vorgesehen ist und gibt einen Ausblick auf die acht von der Europäischen Kommission angekündigten Implementierungsmaßnahmen und einige EMA-Initiativen (u.a. PSUR-Datenbank und Good Pharmacovigilance Practice).

Dr. Ralph Nies/MSD informiert über „Aktuelle Herausforderungen beim Risikomanagement von Arzneimittelrisiken“. Einleitend erläutert er die Gründe für ein solches Risikomanagement (Vermeidung von Nebenwirkungen; begrenzte Daten aus klinischer Entwicklung; anderes Patientenkollektiv unter Alltagsbedingungen; Absicherung einer breiten Anwendung; regulatorische Auflagen) sowie Ziel und Elemente eines Risikomanagementplans; dieser ist mit der Zulassungsbehörde abzustimmen.

Folgende Maßnahmen kommen zur Risikominimierung in Frage: Risikobeschreibung in Fach- und/oder Gebrauchsinformationen; Schulungsmaterial; spezifische Pharmakovigilanzaktivitäten; zusätzliche klinische Studien; Register; Vertriebsbeschränkungen; zusätzliche diagnostische Tests. Für solche Maßnahmen fordern die Behörden auch den Nachweis der Effektivität, was die Firmen vor große Herausforderungen stellen kann. Die Fa. MSD hat unter Berücksichtigung entsprechender Patienten mit Beteiligung von Patientenorganisationen ein Projekt zur Gestaltung von Patienten-freundlichen Gebrauchsinformationen durchgeführt. Dies gelang insbesondere durch grafische Veränderungen (z.B. größere Schrift, bessere Gliederung, Farbgestaltung). Weiterhin präsentiert Nies Beispiele für Schulungshinweise für Fachpersonal und Patienten sowie für eine Vertriebsbeschränkung bei einem Retinoid-Präparat. Dieses darf wegen des teratogenen Risikos nur noch von registrierten Ärzten verschrieben, von registrierten Apotheken abgegeben und von registrierten Patienten verwendet werden. Abschließend unterstreicht er die Bedeutung von adäquaten und effektiven Maßnahmen sowie einer Zielgruppen-orientierten Kommunikation von Risiken und einer konsequenten Umsetzung der Maßnahmen.

PD Dr. Stefan Russmann/Universitätsspital Zürich referiert über die „Integration der Sicherheitsdaten aus Klinischen Studien, Pharmakovigilanz und Pharmakoepidemiologie“. Dabei geht er folgenden universellen Fragen nach: Wie wird AM-Sicherheit evaluiert? Wie lässt sich die AM-Sicherheit verbessern? Dies veranschaulicht er an drei Fällen bzw. Geschichten von vermuteten schweren Nebenwirkungen:

1. *Hepatotoxizität nach Kava-Einnahme*: In einem Cochrane-Review von 2001 war diesem pflanzlichen Wirkstoff zwar eine anxiolytische Wirksamkeit bescheinigt worden, aber es lagen keine Sicherheitsdaten aus klinischen oder Pharmako-epidemiologischen Studien vor. 2002/2003 wurde die Zulassung für Kava-Produkte in Deutschland und der Schweiz widerrufen wegen negativer Nutzen-Risiko-Bewertung, da eine

Reihe von Meldungen über schwere Leberschäden bis hin zu fatalem Leberversagen vorlagen.

2. *Herzinfarkt nach Rofecoxib-Einnahme*: Hierbei zeigte sich erst in einer Langzeitstudie für eine weitere Indikation jenseits von 18 Monaten ein höheres kardiovaskuläres Risiko. Mit zusätzlichen Pharmako-epidemiologischen Studien und einer kumulativen Meta-Analyse konnte schließlich der Zusammenhang zwischen Rofecoxib und kardiovaskulären Ereignissen erhärtet werden, und im Herbst 2004 erfolgte die weltweite Marktrücknahme.

3. *Natriumphosphat zur Darmreinigung in den USA*: Weder in den klinischen Studien noch in zwei in Auftrag gegebenen Sicherheitsstudien konnte ein signifikanter Unterschied bei Nierenschädigung ermittelt werden. Erst eine Kohortenstudie zeigte bei einer Subgruppe - Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion - ein hoch signifikantes Ergebnis. Da in den USA entsprechende Warnhinweise - auch bezüglich der erforderlichen hohen Trinkmenge - nicht genügend beachtet wurden, kam es schließlich dort zur Marktrücknahme. Anschließend erläutert Russmann die jeweiligen Stärken und Schwächen der Instrumente klinische Sicherheitsstudien, Fallberichte und pharmakologische/Pharmako-epidemiologische Studien. Abschließend verdeutlicht er, dass Arzneimittelsicherheit seit einigen Jahren viel proaktiver als früher angegangen wird. So werden bei der Zulassung neuer Medikamente routinemäßig Risikomanagementpläne verlangt, und es werden viel mehr Pharmako-epidemiologische Studien durchgeführt.

Seite 3/4

Dr. Hans-Georg Lippmann/Arzneimittelsicherheit Swissmedic

(Folien erarbeitet von Dr. R. Kammerlander) referiert aus Behörden-sicht über „Hormonale Kontrazeption und Thromboembolien - ist sicher sicher genug?“ Bereits kurz nach Einführung der ersten oralen Kontrazeptiva in den 1960er Jahren wurde erkannt, dass diese einen signifikanten Risikofaktor für venöse Thromboembolien darstellen. Ausgehend von medienwirksamen Thrombosefällen in der Schweiz im Mai 2009 erläutert Lippmann die verschiedenen Generationen oraler Kontrazeptiva und das allgemein akzeptierte etwas höhere Thrombose-risiko durch Präparate der 3. Generation gegenüber solchen der 2. Generation. Bereits bei deren Zulassung war als Auflage die Durchführung von Studien zum Risiko von venösen Thromboembolien (VTE) angeordnet worden. Als Datenquellen zur Signalauslösung kommen in Frage: Nebenwirkungsmeldungen, Fallserien, und Pharmako-epidemiologische Studien verschiedenen Designs, wie z.B. Kohorten- oder Fallkontroll-Studien. Bei den Spontanmeldungen ist aber zu beachten, dass Medienberichte regelmäßig vorübergehend zu höheren Fallzahlen führen. Bisher liegen unterschiedliche Ergebnisse für Drospirenon im Vergleich zu Levonorgestrel vor. In neueren Fallstudien zeichnet sich ein höheres Risiko ab, und keine der bisher sieben Studien zeigt einen Trend in die gegenteilige Richtung. Zusammen mit der Existenz einer plausiblen Hypothese für den biologischen Mechanismus verstärkt sich somit der Verdacht eines erhöhten Risikos von Drospirenon weiter. Allerdings gibt es viele Bias-Möglichkeiten bei Pharmako-epidemiologischen Studien wie z.B. Alter, Diagnose von VTE, Switch zwischen

verschiedenen Präparaten, Neuverschreibungen versus längere Verwendung (Risiko nimmt bei längerer Einnahme ab), Verdünnungseffekt („proximate causes“) und recall bias. Anschließend diskutiert er Probleme bei den „negativen“ Studien (Kohortenstudien für seltene Vorkommnisse haben oft zu wenig „Power“; es gibt auch hier Verdünnungseffekte; Einschluss von Verwenderinnen der 3. Präparate-Generation mit per se höherem Risiko) und bei den „positiven“ Studien: Confounding – aber eher theoretisches Problem, da Adjustierung die Ergebnisse nicht veränderte; recall bias bei Fragebogenaktionen; Validierung der Fälle, kleine Fallzahlen. Abschließend stellt er fest, dass alle positiven Studien Hinweise, aber keine Beweise für ein höheres Thromboserisiko liefern und Schwächen aufweisen; diese entwerten die Ergebnisse zwar nicht, erschweren aber die Quantifizierung. Weiterhin stellt er die bisherigen risikomindernden Maßnahmen der Swissmedic vor und weist auf die Vielzahl an verbleibenden offenen Fragen hin, einschließlich der Frage nach der Notwendigkeit zusätzlicher und strengerer Maßnahmen. Bei Behördenentscheidungen müssten auch entsprechende Erfahrungen von 1995 in Betracht gezogen werden, wo nach Alarmmeldungen viele Frauen die „Pille“ abgesetzt haben – und schwanger geworden sind, wobei das VTE-Risiko einer Schwangerschaft wesentlich höher als bei Kontrazeptiva liegt.