

Nutzen-Schaden-Bewertung von Arzneimitteln nach der Zulassung



U. Hagemann

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte –
BfArM

Abteilung Pharmakovigilanz

IQWiG im Dialog
Köln, 19. Juni 2009

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

Worüber ich spreche

- AMG: Begründeter Verdacht
 - AMG zu „unvertretbaren Risiken“
- Evidenz
- Aspekte der Risikobewertung
- Bestimmung des Nutzens
- Nutzen-Schaden-Bewertung:
 - Scores, Zahlen, Fakten
 - Subjektive, begründete Wertung
- Faktoren, die in der Nutzen-Schaden-Bewertung wirken
- Das ‚precautionary principle‘
- Beispiele

Begründeter Verdacht

- Verbot bedenklicher Arzneimittel (§ 5 AMG)
- „...bei denen nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der begründete Verdacht besteht, dass sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen.“
- Konsequenz aus dem Contergan-Einstellungsbeschluss

→ Stellt die allgemeine Basis für jeweils aktuelle Nutzen-Schaden-Bewertungen dar

Begriffe und Definitionen

- Nutzen und Schaden
 - Benennen Nutzen und Schaden in absoluten Größen
- Chance und Risiken
 - Benennen Wahrscheinlichkeiten, mit denen ein Effekt (Wirkung, klinischer Effekt) oder ein Schaden eintritt



Was ist Evidenz?

Evidenz in der Pharmakovigilanz

- “unmittelbare, mit Wahrheitsanspruch auftretende Einsicht” (Brockhaus, 21. Ausg.)
- Summe von Belegen und Argumenten, die für oder gegen einen behaupteten Sachverhalt sprechen
- Graduierung der einzelnen Belege und der Evidenz insgesamt
- ‘Absence of evidence is not evidence for absence’

Aspekte bei der Risikobewertung

- ❑ Art der unerwünschten Wirkung
- ❑ Schweregrad und Verlauf
- ❑ Kausalzusammenhang (kein sicherer Beweis nötig)
- ❑ Häufigkeit der unerwünschten Wirkung
- ❑ Vermeidbarkeit
- ❑ Therapeutische Alternativen
- ❑ Evidenz für alles das

Hierarchie für die Risikoevidenz

Hoch

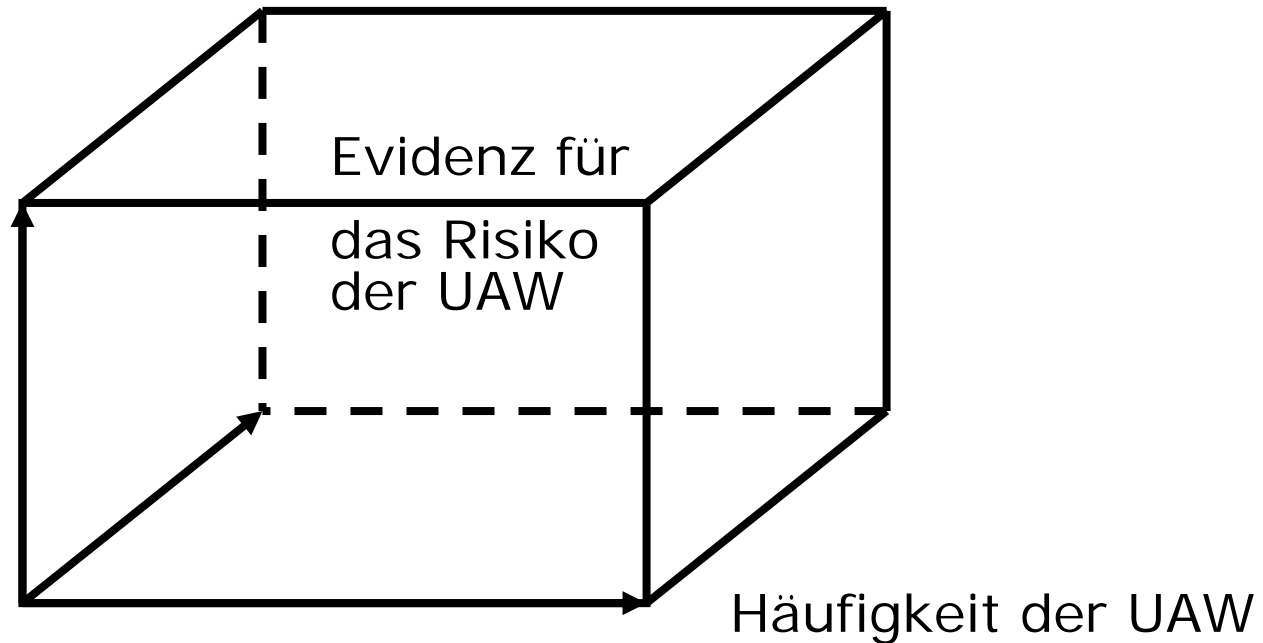


- randomisierte kontrollierte interventionelle Studien
- nicht-randomisierte, kontrollierte interventionelle Studien
- kontrollierte Beobachtungsstudien
- Fallserien, Datenbanken
- Einzelfallberichte (Kausalität)
- Experimentelle Daten am Tier, theoretische Überlegungen
- Keine Daten

Niedrig

Evidenz- gewichtetes Risiko je UAW

Schweregrad einer UAW



Wechselverhältnisse

- “Spontanberichte”:



“relativ unsicher”

- Können ausreichen

‘precautionary principle’

- Studien: Hierarchie für Evidenz



“relativ sicher”

- Müssen nicht ausreichen

Hierarchie für die Nutzenevidenz

Zulassung durch eine Behörde **Hoch**

- randomisierte kontrollierte interventionelle Studien

- nicht-randomisierte, kontrollierte interventionelle Studien

Monographie

- kontrollierte Beobachtungsstudien
- Fallserien

Duldung

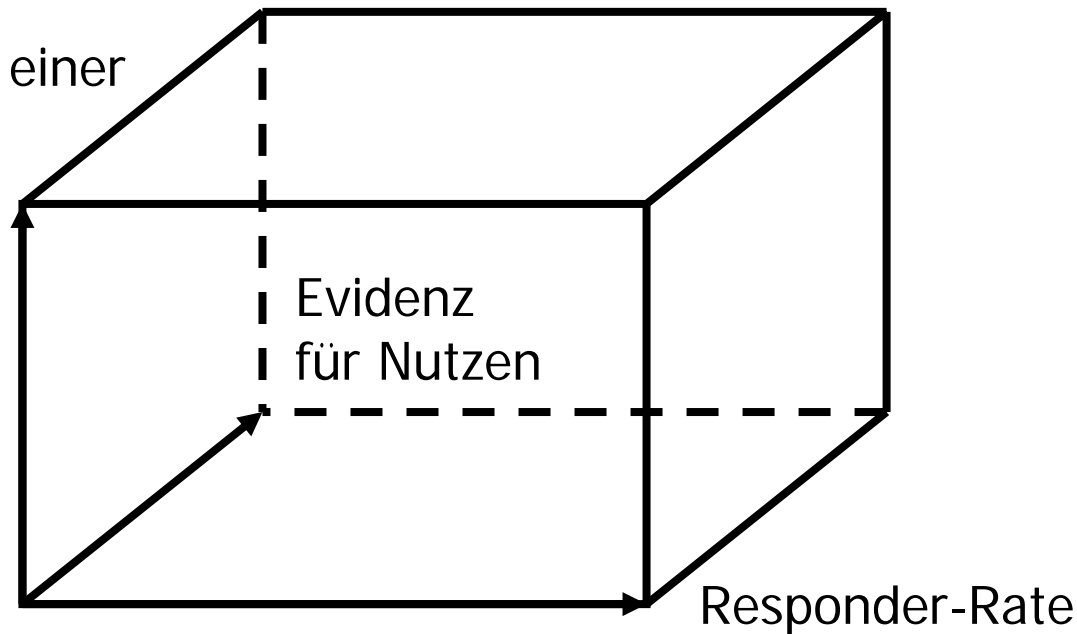
- Mitteilungen von „band leaders“

Ungünstiges Nutzen-Schaden-Verhältnis:
Widerruf

Niedrig - Keine Daten

Evidenz – gewichteter Nutzen je Indikation

Wirksamkeit in einer
Indikation



Aspekte bei der Nutzen-Bewertung

- Akutbehandlung vs. Langzeitbehandlung
 - Langzeitstudien bei Zulassung?
- Prävention
 - Langzeitstudien bei Zulassung?
- Klinische Endpunkte und Surrogatparameter
- Patienteninteressen
 - Quality of life (?)
 - „Anspruchsdenken“ (?)

Faktoren, die in der Nutzen-Schaden-Bewertung wirken

- Kenntnisstand über das oder die Risiken
- Anwendungsbedingungen, z.B.
 - Leitlinien
 - Off-label-Gebrauch
 - Medikationsfehler
 - Compliance
- Stand von Wissenschaft und Forschung
- Paradigma: Vorrang der Pharmakotherapie
- Perzeption und Akzeptanz von Risiken

Faktoren, die in der Nutzen-Schaden-Bewertung wirken

- ❑ Menschenrechte, Patientenrechte, Ethik
- ❑ Arzneimittelrecht
- ❑ Charakteristika des nationalen Arzneimittelmarktes
- ❑ Ökonomie und Werbung
- ❑ Soziale Sicherungssysteme, Krankenversicherungssystem und Erstattung
- ❑ Verfügbarkeit, Qualifikation und Kooperation in den Gesundheitsberufen

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, Gee D: Science, precaution and practice, Public Health Rep 2002; 117: 521-533

Einige Beispiele

- Kurzzeitanwendungen
 - Schmerztherapien: Lebensqualität
 - Gadolinium-haltige Diagnostika: NSF bei Patienten mit Niereninsuffizienz
 - Entscheidungsbasis: Fallberichte, retrospektive Erhebungen
- Langzeitanwendungen
 - Somatotropin: Tumorpromotion
 - Epoetine: erhöhte Mortalität
 - Entscheidungsbasis: Studien, Metaanalysen

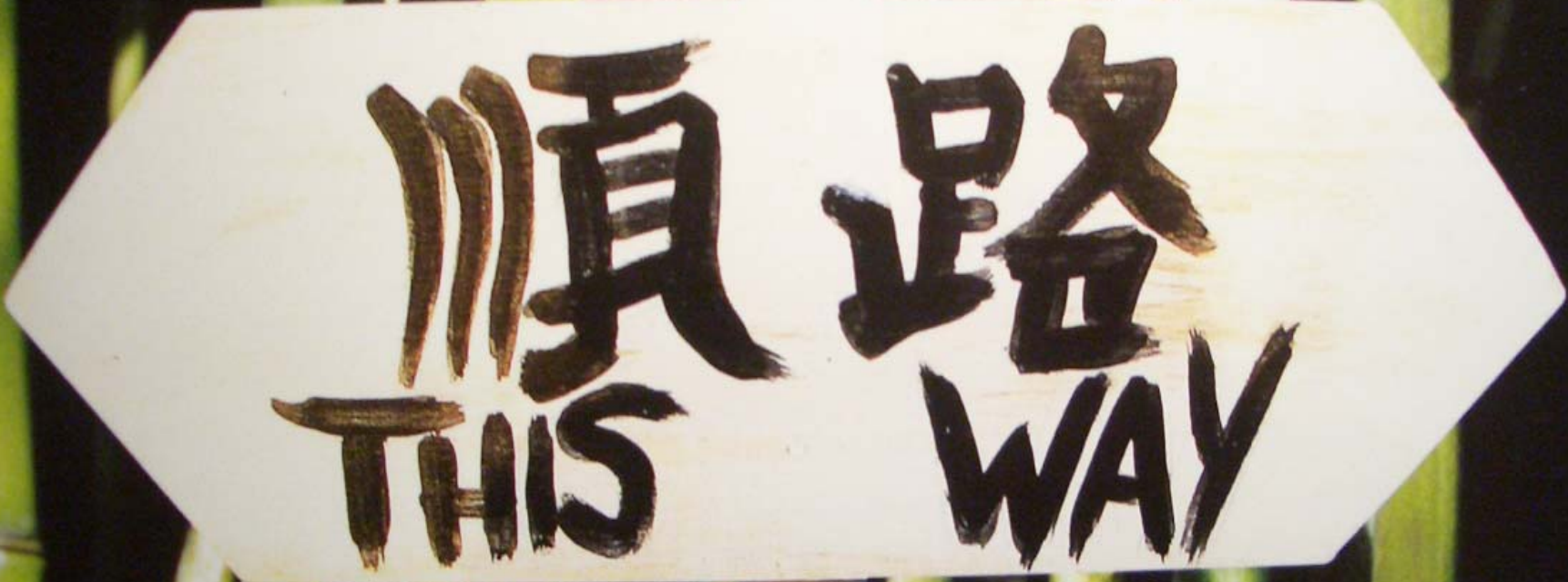
Einige Beispiele

- Langzeitbehandlung, ctd.
 - HRT: kardiovaskuläre Ereignisse, Herzinfarkt
 - Entscheidungsbasis: klinische Studien, Metaanalysen
 - Fibrate: kardiovaskuläre Ereignisse
 - Entscheidungsbasis: klinische Studien

Einige Beispiele

- Aprotinin und erhöhte Mortalität
 - Bedarf: prospektive vergleichende klinische Prüfung
 - Entscheidungsbasis: Mitteilung des DSMB über Beendigung des Studienarmes

- Lumiracoxib und Leberschäden
 - Bedarf: vergleichende PASS
 - Entscheidungsbasis: Spontanberichte

A hand-drawn sign on a light-colored, possibly bamboo, background. The sign is roughly rectangular with pointed ends. It features two columns of Chinese characters in a bold, brush-stroke style. The left column contains the characters '順' (shùn) and '路' (lù), which together mean 'smooth path' or 'easy way'. The right column contains the characters '順' (shùn) and '路' (lù), which together mean 'smooth path' or 'easy way'. Below the Chinese characters, the words 'THIS' and 'WAY' are written in a simple, blocky font. The sign is mounted on a white post. The background consists of several vertical bamboo stalks, some in focus and some blurred.

順路
THIS WAY

Vielen Dank! Alles klar?