

# Die Rolle von epidemiologischen Studien vor Zulassung und für Pharmakovigilanzfragestellungen

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

Präsident des Bundesinstituts für Arzneimittel

und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

Vortragskonzeption: Dr. A. Koch, BfArM

# Zulassungsbehörden

- sind Teil unterschiedlicher Gesundheitssysteme
- beteiligen sich an einem nutzbringenden und sicheren Einsatz von Arzneimitteln
- sind neben pharmazeutischer Industrie und Universität eine unabhängige dritte Säule der Arzneimittelentwicklung
- **sind in der Diskussion / Kritik :**
- Zulassung zu langsam
- Zulassung vorschnell
- Zulassungsanforderungen zu hoch
- Zulassungsanforderungen zu niedrig

## Beispiele:

- 1995: The Republican speaker of the House of Representatives, Newt Gingrich referred to the FDA as "job killers: its excessive reviews, he claimed, delayed the launch of new drugs and thereby forestalled growth for the pharmaceutical industry.
- Kleinke, J.D. (1998): Is the FDA approving drugs too fast? Probably not - but drug recalls have sparked debate. *BMJ* (317), 899.
- Singh, D. (2003): Medicines Control Agency slated by Commons committee: "... ...", (*BMJ* (327), 10)

# Vortragsgliederung

- Begriffsbestimmung
- Randomisierung
- Orphan Drugs
- Wissen zum Zeitpunkt der Zulassung
- klassische Pharmakovigilanz
- prospektive Planung von Pharmakovigilanzmaßnahmen

# (Was sind) epidemiologische Studien ?

Vol I: The Analysis of Case-Control Studies

Vol II: The Design and Analysis of Cohort Studies

(Breslow, N.E. & Day, N.E. (1980/1987))

Advantages and disadvantages of epidemiologic study designs:

randomized clinical trial

analysis of secular trends

cohort study

case series

case control study

case reports

(Strom, B. (1994, p.20))

# Präzisierung

## 1. Methodik

Rolle von beobachtenden (nicht-experimentellen)  
Studien vor / nach Zulassung

## 2. Ziel:

Aussage / Änderung in der Fach- und  
Gebrauchsinformation (SPC), die verbindlich klärt,  
was über die Anwendung eines Medikaments  
bekannt / geprüft ist

## Randomisierung gemäß Richtlinie 2001/83/EG:

„Generell müssen klinische Prüfungen als kontrollierte klinische Versuche und *möglichst randomisiert* durchgeführt werden; jede andere Anordnung ist zu rechtfertigen.“

„Soweit möglich müssen, vor allem bei Prüfungen, bei denen die Wirkung des Arzneimittels nicht objektiv messbar ist, Maßnahmen, einschließlich *Randomisierung und Verblindung* getroffen werden, um Verzerrungen zu vermeiden.“

## Randomisierung und Kausalität

**Cave ! Auch randomisierte Studien können schlecht sein oder konsistent zu falschen Schlußfolgerungen führen.**

Beispiele: Die Epidemiologie des Lungenkrebses, die Penicillinanwendung, und viele chirurgische Therapien, die ohne randomisierte Studien eingeführt wurden, belegen, dass die Randomisierung für die kausale Zuordnung von Effekten nicht notwendig ist.



# Tatsächliche und geerbte Eigenschaften der Randomisierung

- Ermöglicht Wahrscheinlichkeitsaussagen über Unterschiede zwischen Therapiegruppen i. B. auf alle zum Zeitpunkt der Randomisierung festgestellten und prinzipiell feststellbaren Meßgrößen der Patienten
- Prospektiv und komparativ
- Schriftliches Protokoll erforderlich: Ziel und Erreichbarkeit des Ziels müssen diskutiert werden
- Diskussion mit Ethikkommission(en)

Zulassungsbehörden bewerten (nicht mehr ausschließlich) post-hoc: Punkte wichtig für die Bewertung der Relevanz der gefundenen Ergebnisse!

## Schlußfolgerung:

Wesentliche Ziele der Therapieforschung:

- Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie soll belegt werden
- andere sollen von der Validität der eigenen Schlußfolgerungen überzeugt werden

(Byar, 1976)

# Wo werden Beobachtungsstudien diskutiert?

- "well established use"

"Die vom Antragsteller vorgelegten Unterlagen müssen [...] wissenschaftliche Veröffentlichungen über vorliegende Erfahrungen in Form von epidemiologischen Studien und insbesondere vergleichenden epidemiologischen Studien enthalten ..."

(Richtlinie 2001/83/EG)

- (Zulassung "under exceptional circumstances")
- "orphan drugs"

# Orphan drugs:

## Leitprinzip:

"Patienten mit derartigen Leiden haben denselben Anspruch auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln wie andere Patienten"

(Verordnung 141/2000/EG)

- Definition: Prävalenz  $< 5 / 10\ 000$  Personen in der EG (=188 800 Personen)
- Leiden, das lebensbedrohend ist oder chronische Invalidität nach sich zieht.

## Beispiele:

- zystische Fibrose
- Morbus Gauchet:  $1 / 1\ \text{Mio}$  (= 2000) Personen in der EG

## Orphan drugs:

### Methodik:

- wenn Leiden wirklich sehr selten sind
- wenn klinische Endpunkte erst nach Jahren bewertet werden können

### Hierarchie:

- randomisierte Studie mit klinischem Endpunkt
- randomisierte Studie mit Surrogat-Endpunkt
- randomisierte Studie mit nicht ausreichender Power
- Register, historisch kontrollierte Studien, Fallserien, kontrollierte und unkontrollierte Beobachtungsstudien

## Orphan drugs:

Chalmers: Randomization of the first patient

(Med.Clin.North.Am. 1975, p. 1035)

Edwards et al.: Why underpowered trials are not necessarily unethical

(Lancet 1997, 350, p.804)

*unethisch*: eine zu kleine Studie verhindert die Durchführung einer adäquaten Studie

*sonst*: Schätzer aus einer randomisierten Studie ist der „beste“ verfügbare Schätzer

# Orphan drugs:

## Limitiertes Wissen zum Zeitpunkt der Zulassung :

- Beschränkte Anzahl von Patienten untersucht
- Beschränkte Information über eine Langzeitanwendung
- Zulassungsstudien als Windkanalversuch
- Beschränkte Information über wichtige Subgruppen der Patientenpopulation (Kinder, ältere Menschen), die nicht oder nicht repräsentativ in die Zulassungsstudien eingeschlossen wurden

(e.g. ICH-E2E (Draft))

## Register:

- als Basis für historische Vergleiche  
(Verbesserung der Dokumentation)
- als Basis für Interventionsstudie  
(Therapieeinführung ist an der Zielvariablen im Register ablesbar)

## Grenzen?

- Wie weit dürfen sich Zulassungsstudien von der klinischen Praxis entfernen?
- Wenn ein derartiges „fine-tuning“ tatsächlich nötig ist, reichen dann beobachtende Studien aus, um die Risiken zu kontrollieren oder braucht man dann gleich randomisierte "outcome" Studien?
- Rechtfertigung, relevante Unsicherheit zu adressieren und gleichzeitig die Gesamtpopulation zu exponieren?



## „Klassische“ Pharmakovigilanz:

- "Signal" auf der Basis von Spontanmeldungen und / oder theoretischen Überlegungen
- Randomisierung nicht mehr möglich

Methoden der klassischen Pharmakoepidemiologie: Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien mit zurückverlegtem Anfangspunkt

# Klassische Pharmakovigilanz: neuere Ansätze

## Datenbankstudien:

- Versorgungsdatenbanken der amerikanischen Versicherungsgesellschaften
- IMS Health Care
- GPRD

## Herausforderung:

Ist auch wirklich nichts los, wenn man nichts sieht?

# Klassische Pharmakovigilanz: neuere Ansätze

Datenbankstudien sind kooperative Projekte:

- Medizininformatiker
- Datenbank- und Codierungsexperten
- Biometriker / Epidemiologen
- Medizinische Experten

# Klassische Pharmakovigilanz: Spontanmeldesysteme

sind nach wie vor das wichtigste „Frühwarnsystem“:  
aber:

- Auch schwerwiegende Verdachtsfälle werden nur in 5-15% aller Fälle gemeldet
- Gründe aus Umfrageergebnissen:
  - UAW bereits bekannt
  - Zu trivial
  - Kausalität unsicher

(Hasford, 2002, JCE (55), 945-950)

# Klassische Pharmakovigilanz: Spontanmeldesysteme

## Eignung:

- *wenn* der erwartete Ausgang der Erkrankung und die mögliche Komplikation zu dicht beieinander liegen
- *dann* ist es schwer zu entscheiden, ob der Patient *trotz* oder *wegen* der Therapie verstorben ist.

## Beispiele:

Lysetherapie beim Schlaganfall, Wachstumsfaktoren und Chemotherapeutika in der Onkologie

# Neuere Überlegungen: ICH E2E

## Pharmacovigilance Planning:

- Pharmacovigilance Specification
- Pharmacovigilance Plan

(s. z.B. auch: HoA Working Group Report:  
Establishing a European Risk Management Strategy)

## Ziel:

Standortbestimmung im Hinblick auf das Wissen über die Sicherheit eines Arzneimittels aus präklinischer und klinischer Sicht zum Zeitpunkt der Zulassung.

## Pharmacovigilance Planning (die Balance halten):

"The guideline is particularly relevant to new chemical entities and biotechnology derived products..."

"For a drug with an extensive pre-approval safety database including at-risk groups and well documented safety profile, carefully conducted routine pharmacovigilance including spontaneous reporting and periodic safety update reports may be sufficient for post-approval safety monitoring, without the need for formal safety studies"

(Draft zu ICH-E2E)

## Diskussion:

Ist "erstmal zulassen" und dann „genau aufpassen“  
eine akzeptable Strategie?

"It is increasingly important with the growing emphasis on making new medicines, tested in small numbers of patients, available at an early stage, and shifts the balance of regulatory control towards post-authorisation risk management,

(s. z.B.: HoA Working Group Report:  
Establishing a European Risk Management Strategy)

Gibt es einen Königsweg der Pharmakovigilanz?

Wäre die ultimative Arzneimittelanwendungs-  
datenbank die ultimative Lösung?



## Diskussion:

### Bedeutung der SPC:

"... labeling changes (atenolol and metoprolol) **reflected appropriate concern** with abrupt withdrawal of  $\beta$ -blockers in patients with coronary artery disease.

... whereas  $\beta$ -blockers labeled for use only as antihypertensives or antiarrhythmics **lack black-box-warnings** (but do have an unboxed warning about abrupt withdrawal).,,

(Temple, R. et al. JAMA (287), 2273)

## Diskussion:

### Bedeutung der großen randomisierten Studien nach Zulassung:

“... Randomized clinical trials are expensive and artificial. Inasmuch as they already have been performed prior to marketing to demonstrate each drug’s efficacy, they tend to be unnecessary after marketing”

(Strom (1994), p.25)

Randomisierte Studien nach Zulassung werden immer die Ausnahme und nicht die Regel bleiben:

- CAPS und CAST und die Antiarrhythmika-Euphorie
- CLASS, VIGOR und die COX-2 Hypothese
- WHI-Studie und der Nutzen der postmenopausalen Hormontherapie

zeigen, daß die großen RCTs praktisch immer das therapeutische Weltbild verändert haben.

## Der Epidemiologe:

**psg:** Hat das Ergebnis der WHI-Studie Sie überrascht?

**Greiser:** Nein, es gibt seit 1995 weltweit immer wieder Hinweise auf ein erhöhtes Brustkrebs- und Gebärmutterhalsrisiko [...]. Das BIPS hat bereits im Jahr 2000 [...] hochgerechnet, dass die Verschreibung von [...] zu jährlich rund 5000 Fällen von Brustkrebs und rund 2000 zusätzlichen Fällen von Gebärmutterhalskrebs geführt hat.

(AOK Presseservice Gesundheit, 24.07.2002,  
s.a. BMJ (327) 2003, p.767)

## Gemeinsamkeiten:

Kritische Zulassungsbehörden und kritische Epidemiologen werden nicht unbedingt geliebt:

Mit ihrer Arbeit schaffen sie aber oft die Voraussetzung, daß diese extrem wichtigen randomisierten Studien nach Zulassung überhaupt durchgeführt werden können!

# Signale

- sind wie Muster
- belieben kreativ zu sein
- sie zu erkennen und einzuschätzen
- die begrenzten Ressourcen sparsamen einzuteilen

braucht Erfahrung

# Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)



**Danke für die Aufmerksamkeit !**