

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremer Pharmacovigilance Service

Pharmakovigilanz bei Phytopharmaka

T. Wegener
Consulting HMP /
Bremer Pharmacovigilance Service GmbH
Weinheim

Kongress Phytotherapeutika 2012 / Wien, 17.-19. Mai 2012

T. Wegener / 2012

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremer Pharmacovigilance Service

AMG

AMG § 5

(1) Es ist verboten, bedenkliche Arzneimittel in den Verkehr zu bringen oder bei einem anderen Menschen anzuwenden.

(2) Bedenklich sind Arzneimittel, bei denen nach dem jeweiligen 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.

2001/83/EC (7)

... The particulars and documents which must accompany an application for marketing authorization for a medicinal product demonstrate that potential risks are outweighed by the therapeutic efficacy of the product.

T. Wegener / 2012

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremer Pharmacovigilance Service

Definition Pharmakovigilanz

VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union: Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use

Pharmacovigilance has been defined by the WHO as the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other medicine-related problem.

...

Legislation ... describes the respective obligations ... to set up a system for pharmacovigilance in order to collect, collate and evaluate information about suspected adverse reactions ("Verdachtsfälle von Nebenwirkungen")

T. Wegener / 2012

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremer Pharmacovigilance Service

Definition Nebenwirkungen

Adverse Event (Unerwünschtes Ereignis): Any untoward medical occurrence (... *jedes schädliche Vorkommnis .. unabhängig ... von kausalem Zusammenhang ...*) in a patient or product and which does not necessarily have to have a causal relationship with this treatment

(suspected) Adverse (Drug) Reaction (Nebenwirkung): A response to a medicinal product which is noxious and unintended (... *schädlich und unbeabsichtigt ...*) and which occurs at doses normally used .. (Article 1(11) of Directive 2001/83/EC) ref 64

Response .. means that a causal relationship is at least a reasonable possibility (see ICH-E2A Guideline ref 65)

T. Wegener / 2012

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremen Pharmacovigilance Service

Sammlung von Risiken

Studien (kontrolliert und offen, NIS, PASS,)

Spontanberichte an MAH, Behörden, Organisationen ..

Daten aus der Literatur

T. Wegener / 2012

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremen Pharmacovigilance Service

Fallbewertung

PV9a ... that a causal relationship between the event and the medicinal product is considered to be at least a reasonable possibility ...

... should have an appropriate causality assessment ..

6. BKM des BfArM
Kausalitätsbewertung ... Es wird empfohlen, die Bewertungskriterien des Uppsala Monitoring Centre (UMC) der WHO zu verwenden.

Klassifizierte Bewertung mittels:
Naranjo Score
CIOMS / UMC / etc. ... (n>30)

T. Wegener / 2012

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremer PharmacoVigilance Service

Naranjo-Score

Question	Yes	No	Do Not Know	Score
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0	
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+1	0	0	
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was <u>readministered</u> ?	+2	-1	0	
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	

Scores: 9 or 10 definitely, 5-8 probable; 1-4 possible; < 1 doubtful

Naranjo et al. 1981

T. Wegener / 2012

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremer PharmacoVigilance Service

Kausalitätsbewertung: CIOMS/WHO (UMC)

Certain ...

Probable/Likely ...

Possible ...

Unlikely ...

Conditional/Unclassified A clinical event, including laboratory test abnormality, reported as an adverse reaction, about which more data is essential for a proper assessment or the additional data are under examination

Unassessible/Unclassifiable A report suggesting an adverse reaction which cannot be judged because information is insufficient or contradictory, and which cannot be supplemented or verified.

T. Wegener / 2012

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremen Pharmacovigilance Service

Signalerkennung (PV9a)

Identified risk that require further evaluations

This section should list the important identified and potential risks that require further characterisation or evaluation.

More detailed information should be included on the most important identified adverse events/adverse reactions, which would include those that are serious or frequent and that also might have an impact on the balance of benefits and risks of the medicinal product. This information should include evidence bearing on a causal relationship, severity, seriousness, frequency, reversibility and at-risk groups, if available.

T. Wegener / 2012

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremen Pharmacovigilance Service

Signalerkennung (GVP)

IX.B.2. Methodology for signal management

.. signal detection should follow a structured and recognised methodology...

... taking into account the clinical relevance, quantitative strength of the association, consistency of the data, the exposure-response relationship, the biological plausibility, experimental findings, possible analogies and the nature and quality of the data [IM Art 24(1)].

Detailed guidance on methods of signal detection may be found in the Report of CIOMS Working Group 165 VIII on Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance (CIOMS, Geneva 2010) and in the 166 Guideline on the Use of Statistical Signal Detection Methods in the EudraVigilance Data Analysis 167 System (EMA/106464/2006 rev. 1).

T. Wegener / 2012

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremer Pharmacovigilance Service

Zulassung WEU – TU in der EU

20xx: nationale Zulassung-/Nachzulassung durch Arbeiten des HMPC und nationale Umsetzung abgeschlossen

WEU/TU: neue/weitere Studien nicht zwingend erforderlich

ABER: Pharmakovigilanz-Aktivitäten

d.h.

--> keine/kaum Sammlung von Daten zur Efficacy

--> nur Sammlung von Daten zur Safety !!

T. Wegener / 2012

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremer Pharmacovigilance Service

Directive 2001/83

2001/83/EC (7) ... The particulars and documents which must accompany an application for marketing authorization for a medicinal product demonstrate that potential risks are outweighed by the therapeutic efficacy of the product.

T. Wegener / 2012

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremer Pharmacovigilance Service

Evidenz-Niveaus



<u>Anforderungen Efficacy</u>	<u>Beleg UAW/Safety</u>
NCE: Single Studies (db, pl, rd, ct) + Meta-Analysen	- Daten aus Studien (substantiell) - Signale der Pharmakovigilanz - Re-Exposition
WEU: Literatur + Single Studies (db, pl, rd, ct) + Historie	_____
TU: Plausibilität + Historie	Verdacht? Wann ist ein sADR ein plausibles ADR?

T. Wegener / 2012

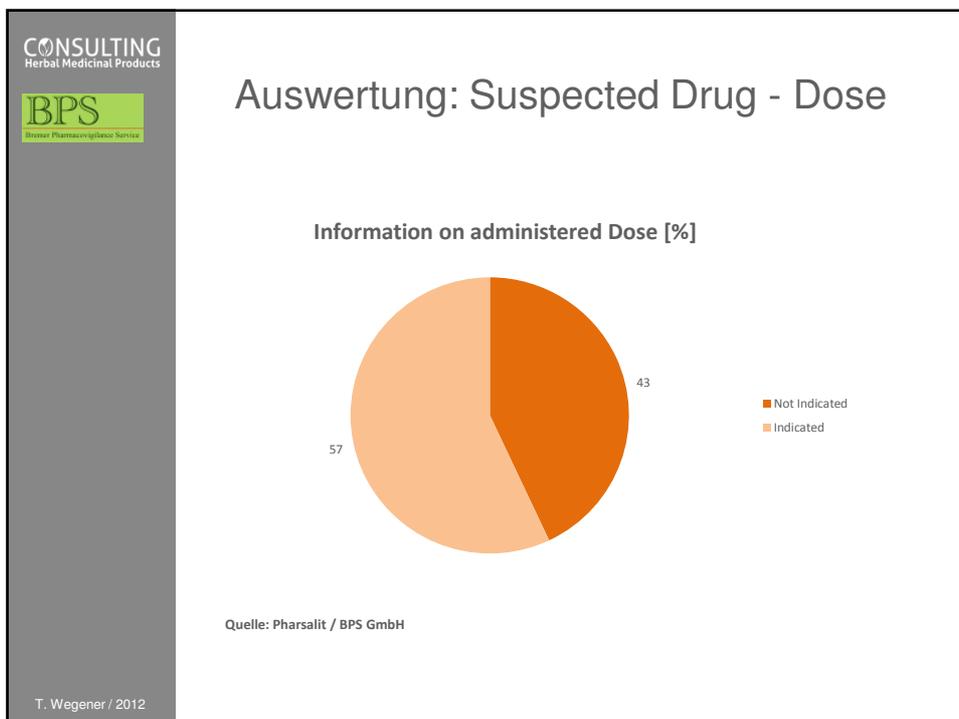
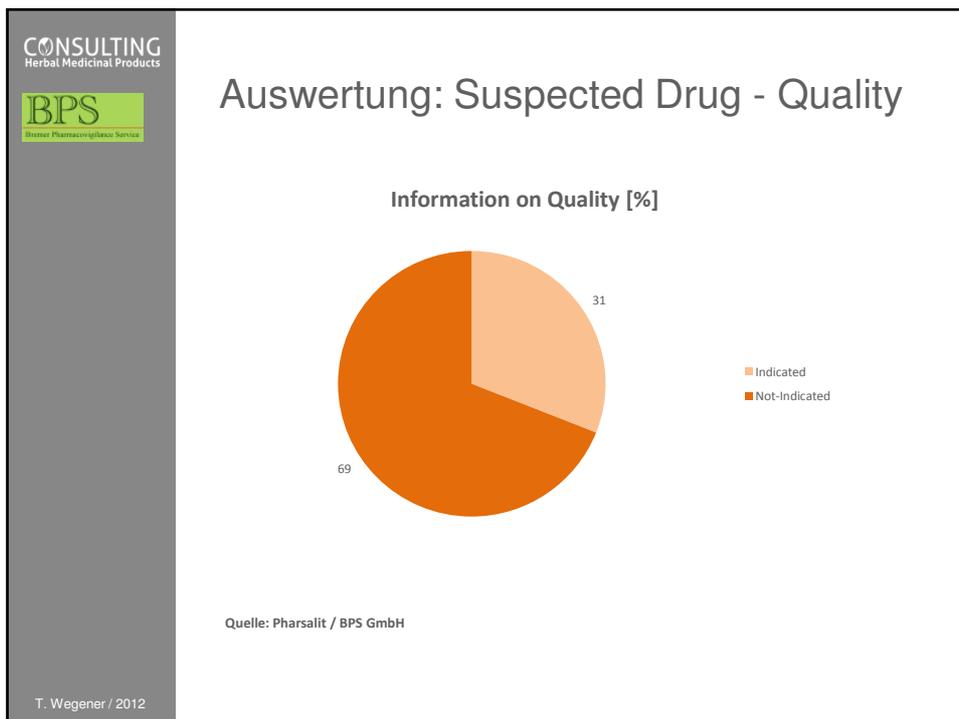
CONSULTING
Herbal Medicinal Products

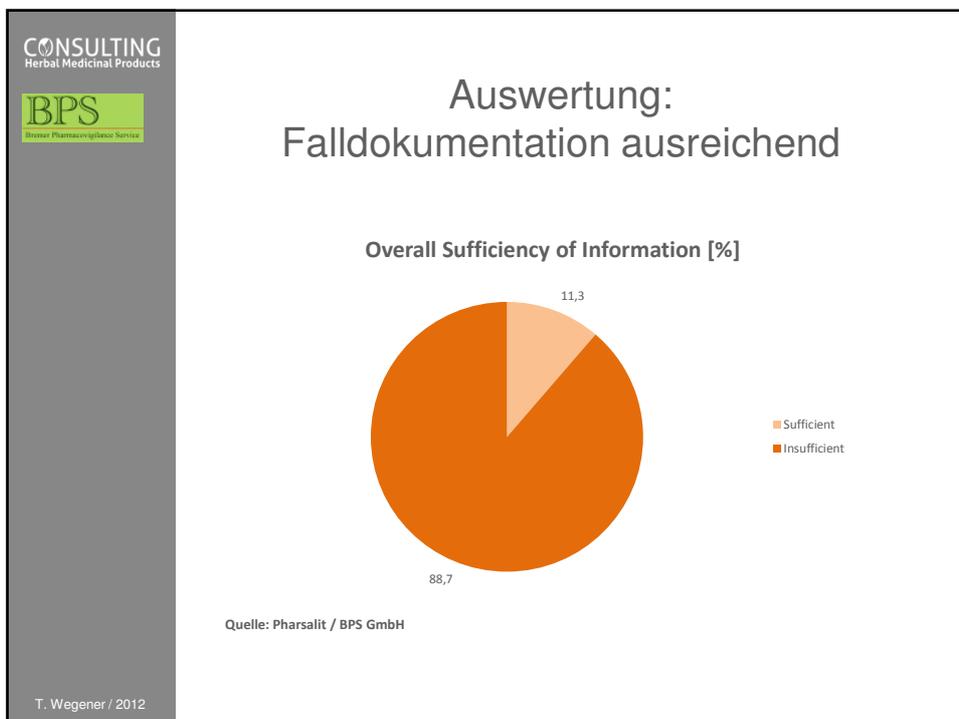
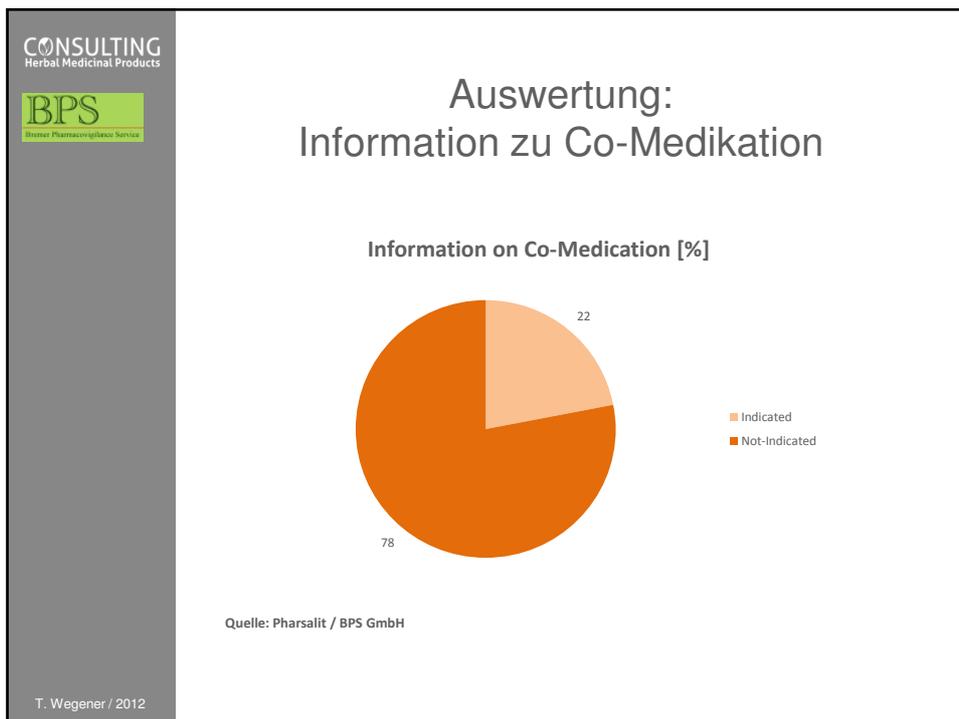
BPS
Bremer Pharmacovigilance Service

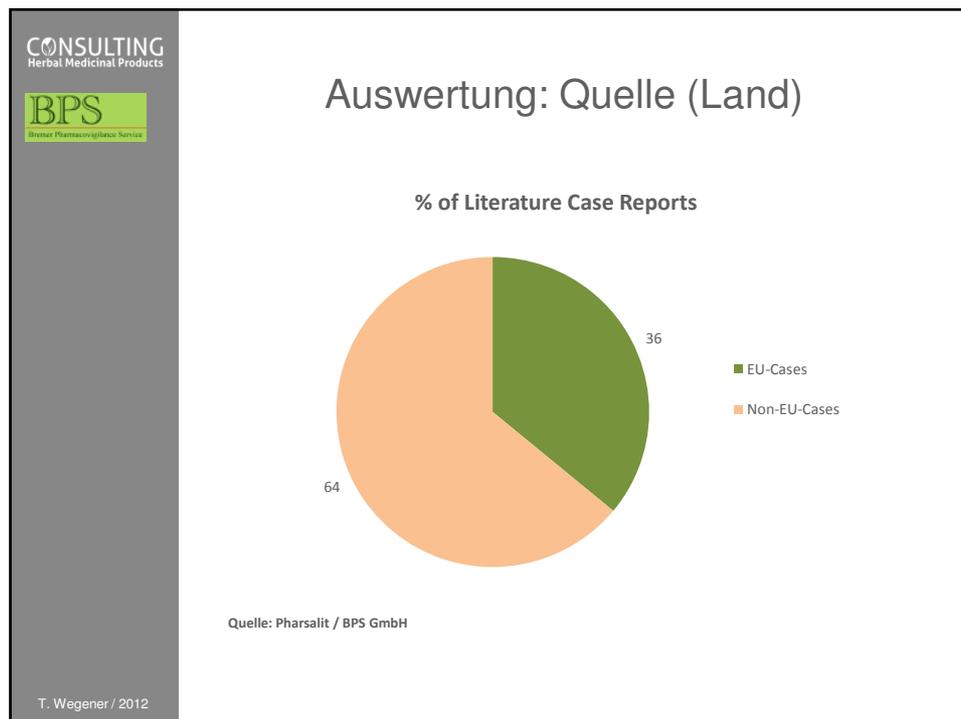
BPS: Daten aus der Literatur – Die Realität

- Softwaregestützte und qualitätsgesicherte Recherchen
- regelmäßige Recherchen seit 2003
- >600 Stoffe, mehr als 400 aus dem Bereich der besonderen Therapierichtungen
- Rechercherhythmus: wöchentlich
- Klassifikation der Treffer:
 - Fallberichte
 - PSUR-relevante Daten
 - sonstige Daten zu F&E und Med-Wiss
 - irrelevantes
- Joint-Project BAH + ca. 100 MAH // Einzelfirmen

T. Wegener / 2012







CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremer Pharmacovigilance Service

Eine Reise in die Zukunft der Pharmakovigilanz bei Phytopharmaka

Neu:

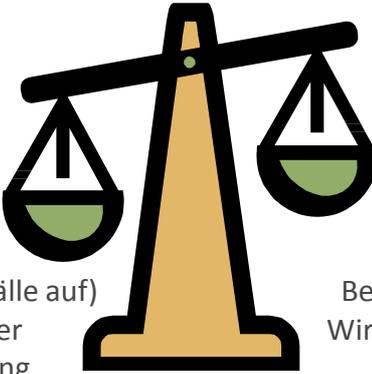
- Focus auf Aktivitäten hinsichtlich der Pharmakovigilanz
- Betrachtung/Re-Evaluierung des Nutzens-Risikos
- Intensiviertes Reporting von Consumer-Reports (keine fachliche Bestätigung erforderlich)
- PASS-Studien bei Fragen zur Sicherheit
- Cons.-Reports zu Herbal-NEMs (nicht DACH)??
- (Cons.)-Reports zu NEM: keine GMP / GLP / GCP, nicht mal HACCP (ausreichend für einen Verdacht ? s. ADR aus den USA ?? etc...)
-

T. Wegener / 2012

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremer Pharmacovigilance Service

Balance 20xx?



(Verdachtsfälle auf)
Risiken der
Anwendung

Belege zur
Wirksamkeit

T. Wegener / 2012

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremer Pharmacovigilance Service

Eine Frage der Haftung

Haftung bedeutet grundsätzlich, dass jemand für einen Schaden eintreten muss. Die Haftung kann sich dabei aus einem Vertrag oder aus einem Gesetz ergeben.

T. Wegener / 2012

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremer Pharmacovigilance Service

Eine Frage der Haftung

AMG § 84 Gefährdungshaftung

(1) Wird infolge der Anwendung eines ... Arzneimittels ... die Gesundheit eines Menschen nicht unerheblich verletzt ... den daraus entstandenen Schaden zu ersetzen. Die Ersatzpflicht besteht nur, wenn

1. das Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen hat, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen oder
2. der Schaden infolge einer nicht den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft entsprechenden Kennzeichnung, Fachinformation oder Gebrauchsinformation eingetreten ist.

T. Wegener / 2012

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremer Pharmacovigilance Service

Eine Frage der Haftung

(2) Ist das angewendete Arzneimittel nach den Gegebenheiten des Einzelfalls geeignet, den Schaden zu verursachen, so wird vermutet, dass der Schaden durch dieses Arzneimittel verursacht ist. Die Eignung im Einzelfall beurteilt sich nach der Zusammensetzung und der Dosierung des angewendeten Arzneimittels, nach der Art und Dauer seiner bestimmungsgemäßen Anwendung, nach dem zeitlichen Zusammenhang mit dem Schadenseintritt, nach dem Schadensbild und dem gesundheitlichen Zustand des Geschädigten im Zeitpunkt der Anwendung sowie allen sonstigen Gegebenheiten, die im Einzelfall für oder gegen die Schadensverursachung sprechen. Die Vermutung gilt nicht, wenn ein anderer Umstand nach den Gegebenheiten des Einzelfalls geeignet ist, den Schaden zu verursachen.

T. Wegener / 2012

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremer Pharmacovigilance Service

Eine Frage der Haftung

§ 84a Auskunftsanspruch

(1) Liegen Tatsachen vor, die die Annahme begründen, dass ein Arzneimittel den Schaden verursacht hat, so kann der Geschädigte von dem pharmazeutischen Unternehmer Auskunft verlangen ... Der Anspruch richtet sich auf dem pharmazeutischen Unternehmer bekannte Wirkungen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen sowie ihm bekannt gewordene Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Wechselwirkungen und sämtliche weiteren Erkenntnisse, die für die Bewertung der Vertretbarkeit schädlicher Wirkungen von Bedeutung sein können.

T. Wegener / 2012

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremer Pharmacovigilance Service

Eine Reise in die Zukunft der Pharmakovigilanz bei Phytopharmaka

Kaum/wenig Studien für Produkte mit WEU-Status
Keine Studien für Produkte mit TU-Status

Intensivierte Aktivitäten zur Pharmakovigilanz
Zunahme der Consu.-Reports zu HMP/Herbal-NEMs
Erleichtertes Reporting (Durchreichung) der Consumer Reports

PASS-Studien bei Fragen zur Sicherheit??
Re-Evaluierung des Nutzens-Risikos

T. Wegener / 2012

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremer Pharmacovigilance Service

Evidenz-Niveaus



<p><u>Anforderungen Efficacy</u></p> <p>NCE: Single Studies (db, pl, rd, ct) + Meta-Analysen</p> <p>WEU: Literatur + Single Studies (db, pl, rd, ct) + Historie</p> <p>TU: Plausibilität + Historie</p>	<p><u>Beleg UAW/Safety</u></p> <p>Dokumentierte PV-Aktivitäten</p> <p>GVP-Kriterien für Bewertung</p> <p>Beachtung welt-weiter Literatur</p> <p>Spontanerfassungssystem</p> <p>Wissenschaftliche Bewertungen</p> <p>Auflistung von plausiblen UAW</p>
---	---

T. Wegener / 2012

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremer Pharmacovigilance Service

Perspektiven

- gut organisiertes Erfassungssystem von Spontanmeldungen
- Regelmäßige Recherche der Literatur
 - Standardisierte GVP-Kriterien für wissenschaftliche Bewertung
 - Auflistung aller AE/SADR/ADR
- Dokumentation aller/der PV-Aktivitäten
- dokumentierte wissenschaftliche Bewertungen

- Aufnahme plausibler ADR in FI/GI

T. Wegener / 2012

CONSULTING
Herbal Medicinal Products

BPS
Bremer Pharmakovigilanz Service

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit !

Für Fragen:

t.wegener@consulting-hmp.de

t.wegener@bps-bremen.eu

Für Informationen:

www.consulting-hmp.de

www.bps-bremen.eu

T. Wegener / 2012