



Bundesinstitut  
für Arzneimittel  
und Medizinprodukte



# Produktbeobachtung durch Marktakteure – Erfahrungen des BfArM bei der Vigilanz

Dr. Wiebke Löbker; G-BA Rechtssymposium „Beobachtungspflichten“; 15.11.2018

# Übersicht



Nutzen-Risikobewertung  
durch die  
Zulassungsbehörden



Evidenz zum Zeitpunkt der  
Zulassung ausreichend?



(Risiko-)Beobachtung und  
Bewertung *nach* Zulassung

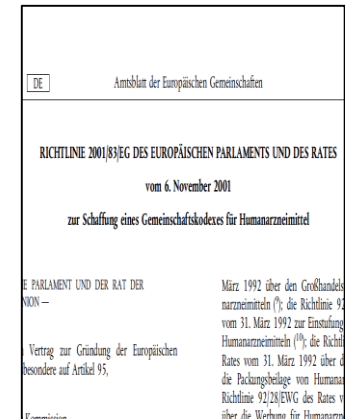
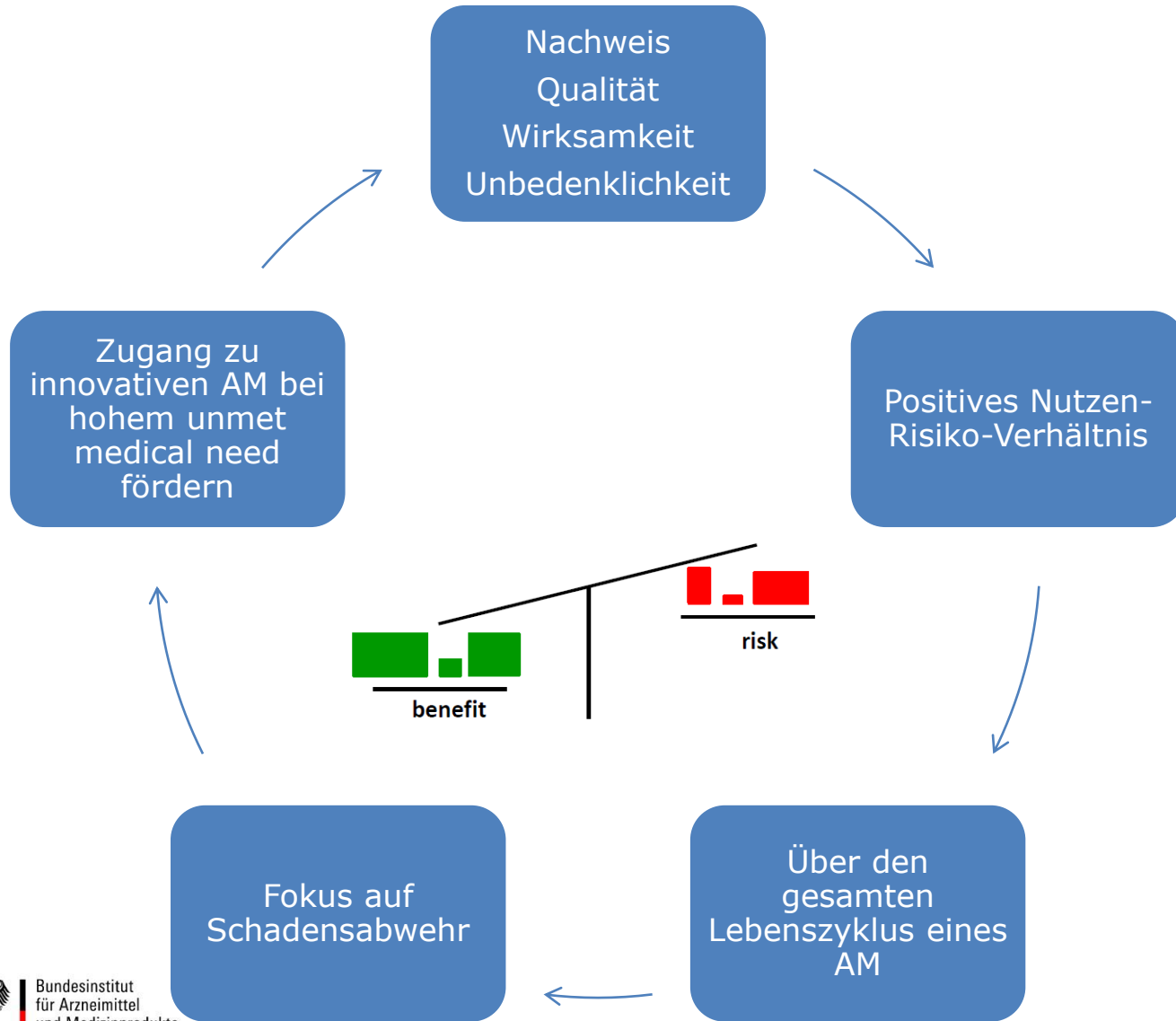


Ausblick



Zusammenfassung

# Zulassung: Nutzen-Risiko Bewertung



# Zulassung: Nutzen-Risiko Bewertung

- Festlegung von Standards in Guidelines
- Transparente Darstellung der Nutzen-Risiko-Abwägungen: EPAR



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

29 Jan  
CPMP/I  
Commi

15 September 2016  
EMA/749639/2016  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Gui  
the  
Draft

Assessment report

**Draft** **Glyxambi**

**Adop** International non-proprietary name: empagliflozin / linagliptin

**Start**

**End c** Procedure No. EMEA/H/C/003833/0000

This g  
preven

- Beschreibung von und deren Manage

## ***Benefit-risk balance***

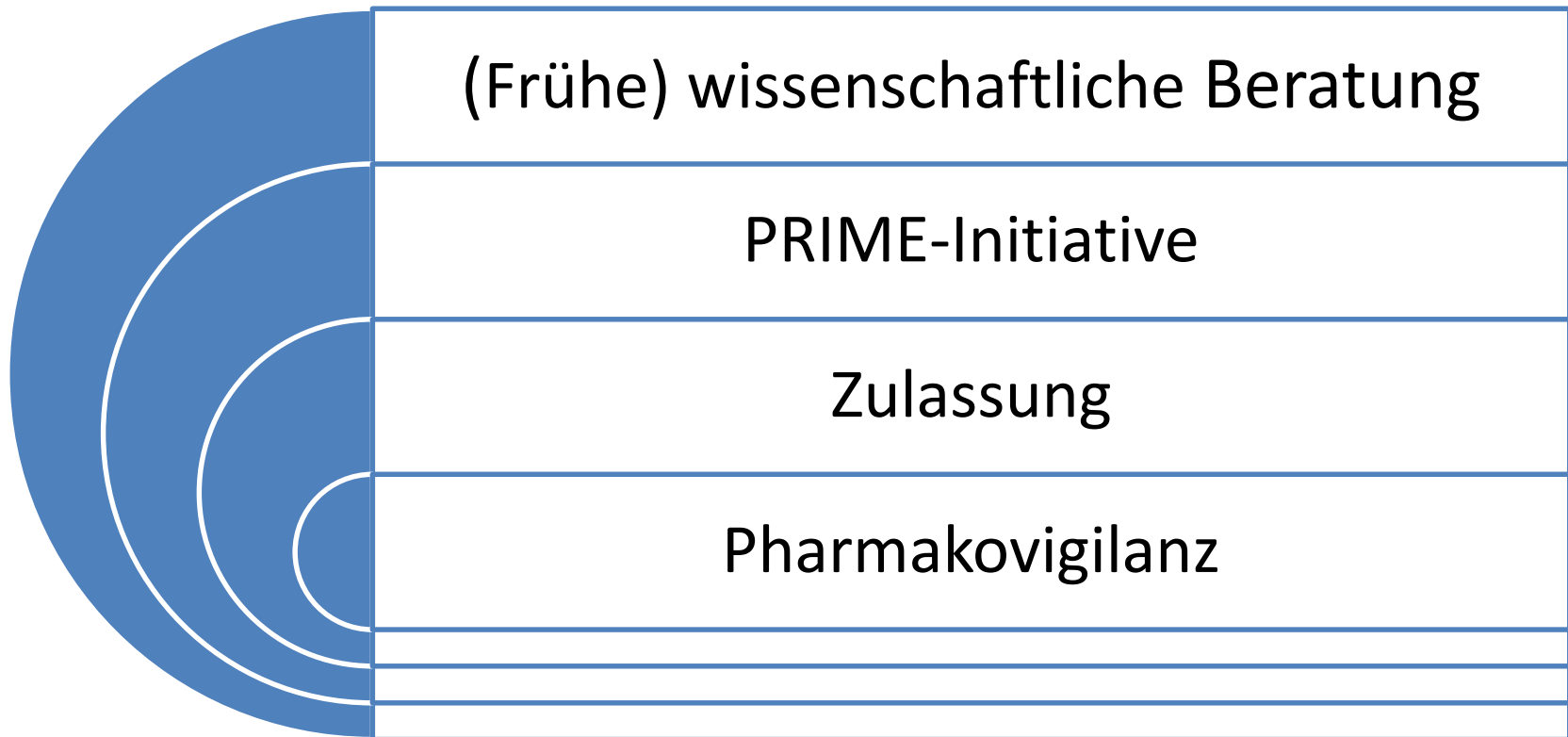
Combined empagliflozin and linagliptin therapy with metformin background was associated with reductions in HbA1c in all Phase III studies. Treatment was well tolerated and the safety profiles were generally consistent with the known safety profiles of the individual components. The contribution of linagliptin to the FDC empa/lina was less than that of empagliflozin but acceptable. The B/R of of the fixed dose combination of linagliptin and empagliflozin is positive as sequential add-on treatment, or substitution in patients already being treated with the free combination of empagliflozin and linagliptin. Combination with SU is acceptable.

## ***Discussion on the benefit-risk assessment***

Only few patients  $\geq 75$  years old were included in the trial. The limited experience in elderly is mentioned in the SmPC. Empagliflozin should not be initiated in subjects  $\geq 75$  years.

Due to the fact that empagliflozin may not be initiated in patients with a GFR < 60 ml/min, only a few patients

# LifeCycle Management



# Nutzen-Risiko Bewertung – ist die Evidenz zum Zeitpunkt der Zulassung ausreichend?

- Goldstandard: randomisierte, kontrollierte (doppelblinde) klinische Studie (RCT)
- aber besondere Situationen, in denen nicht durchführbar/ forderbar
  - (zu) geringe Patientenzahlen (u.a. Orphan diseases, ethische Gründe)
  - keine Therapiealternative/ kein Therapiestandard
  - Dauer
  - Endpunkte
  - Surrogatendpunkte
- Initiativen der Europäischen Kommission/EMA („accelerated access“-Programme)

# Limitationen der (Sicherheits-)Daten zum Zeitpunkt der Zulassung

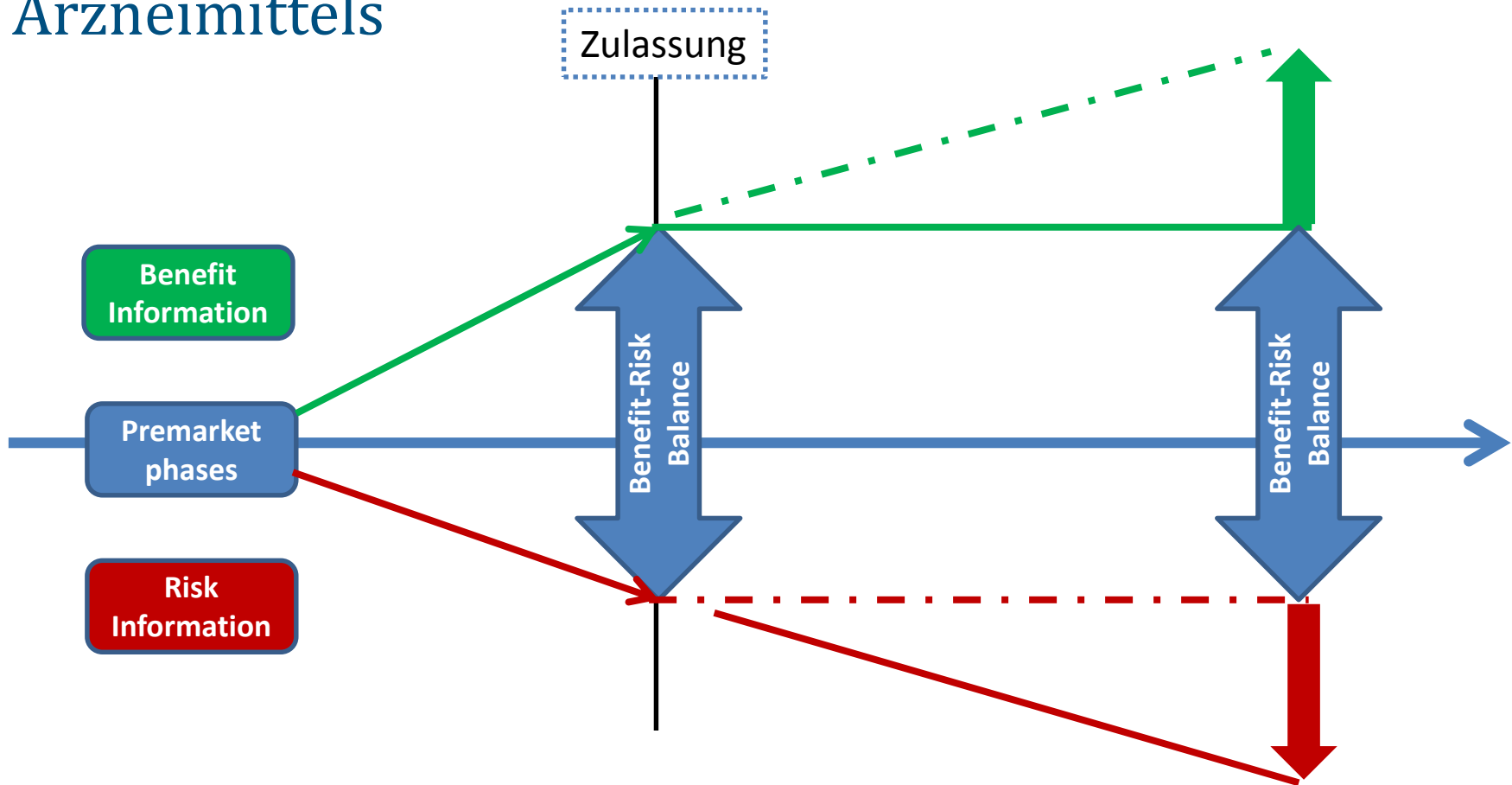
- Limitierte Größe der exponierten Population
  - (sehr) seltene Ereignisse?
- Schmale, klar definierte Population
  - Risikogruppen and -faktoren?  
z.B. Ältere, Schwangere
- **Langzeit**-Effekte und -Sicherheit unbekannt
- Interaktionen

**Table 1** The numbers of patients one would need to observe to have a 95% chance of detecting one, two or three cases of an adverse reaction at a given incidence of the reaction

Expected incidence of the adverse reaction	Numbers of patients to be observed to detect one, two or three events		
	One event	Two events	Three events
1 in 100	300	480	650
1 in 200	600	960	1300
1 in 1000	3000	4800	6500
1 in 2000	6000	9600	13 000
1 in 10 000	30 000	48 000	65 000

BMJ EBM Spotlight <http://blogs.bmj.com/bmjebmspotlight/2017/11/14/rare-adverse-eventsclinical-trials-understanding-rule-three/>

# Fortlaufende Überwachung und Bewertung der Sicherheit über den gesamten Lebenszyklus eines Arzneimittels



Adaptiert nach Hammad TA, Neyarapally GA, Iyasu S, Staffa JA, Dal Pan G. The future of population-based postmarket drug risk assessment: a regulator's perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 2013 Sep;94(3):349-58.



# Kontinuierliches Risiko-Management

- **Risikocharakterisierung => (Planung von ) Pharmakovigilanz-Aktivitäten**
  - UAW-Meldungen, Signaldetektion (Datenbanken, Literatur), etc.
  - PASS
- **Risikominimierung => Risikominimierende Maßnahmen**
  - Information und Kommunikation über Risiken:
    - Fachinformation; Beipackzettel: Beschreibung der Risiken, Warnhinweise, Sicherheitsmaßnahmen
    - Schulungsmaterial
    - Rote-Hand-Brief
  - Einschränkung des Zugangs/der Exposition:
    - Kontraindikationen
    - Verschreibungspflicht
    - Ruhen oder Rücknahme der Zulassung

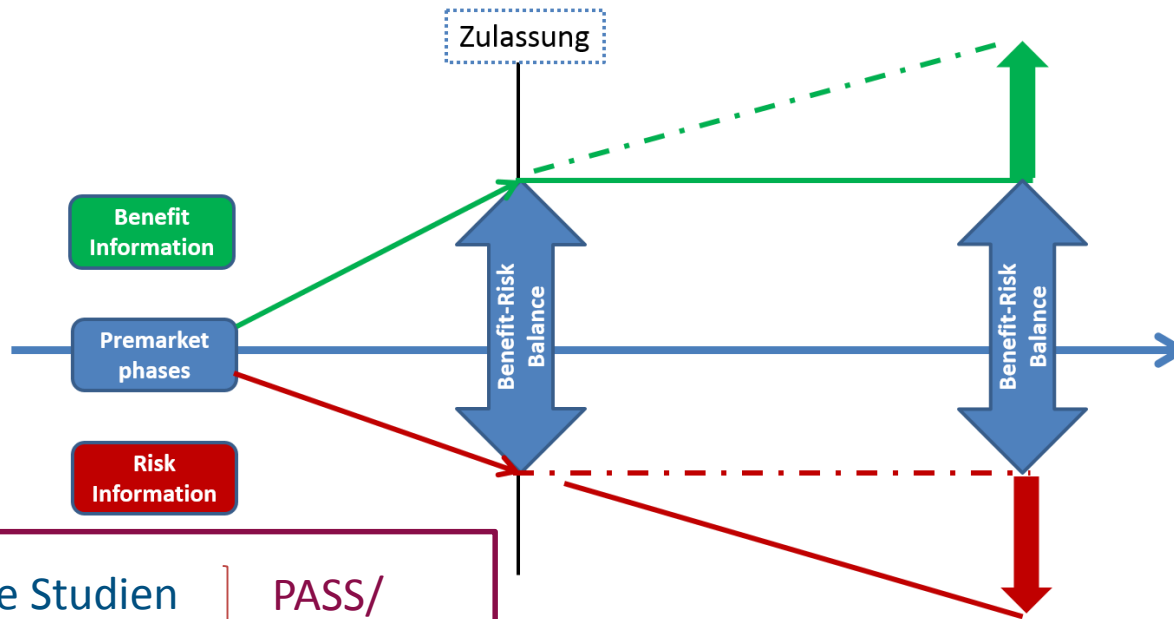


# Regulatorische Tools: Risiko Management Plan (EU-RMP)

## ➤ Verpflichtend für alle neu zugelassenen Arzneimittel

- 1. Risikobeschreibung:** Charakterisierung des Sicherheitsprofils des Arzneimittels, inkl. des bekannten und des unbekanntes;
  - Bedeutsame identifizierte und potenzielle Risiken, fehlende Informationen
- 2. Pharmakovigilanz-Plan:** Planung von Aktivitäten zur Charakterisierung von Risiken und zur Identifizierung neuer Risiken sowie zur Erweiterung des Kenntnisstands über das Sicherheitsprofil
- 3. Risiko-minimierende Maßnahmen:** Planung + Implementierung von Maßnahmen zur Risikominimierung (Routine – zusätzliche Maßnahmen) sowie zur Bewertung der Effektivität dieser Maßnahmen

# Unterstützende Evidenz



- angeordnete Studien
  - „freiwillige“ Studien
  - andere Daten
- } PASS/  
PAES

van G. The future of population-based postmarket drug risk assessment: a regulator's perspective. Clin



# Beispiel - Auszug aus RMP zu Kanuma (Sebelipase alfa)

## **Important potential risks**

<b>Important potential risk</b>	<b>What is known</b>
Development of antibodies against sebelipase alfa  (Anti-drug antibody development impacting response to the medicine)	In clinical trials, some patients developed antibodies against the active substance in Kanuma, sebelipase alfa. The effects of these antibodies on treatment response or adverse events are not well understood at this time but are being investigated in post-approval studies.

## **Missing information**

<b>Missing information</b>	<b>What is known</b>
Safety and efficacy in patients older than 65 years of age	The safety and efficacy of Kanuma in patients older than 65 years of age have not been evaluated and no alternative dose schedule can be recommended for these patients.
Safety and efficacy in children aged 2 to 4 years	The data from the clinical trials in this age group of children are limited.
acid lipase (LAL) deficiency (Wolman disease and cholesteryl ester storage disease)	methodology to collect longitudinal data over an extended period to
	ADA development impacting response to treatment. Safety and efficacy
	The registry is scheduled to run 10 years; the final report will

# Erfahrungen mit Postauthorisation Safety Studies (PASS)

PASS Protocols submitted to EU regulatory network 07/2012-07/2015	Overall (n=189)
<b>PASS focus</b>	
• Investigation of safety concerns	74.1 % (n=140)
• Drug utilization	34.4 % (n=65)
• Assessment of effectiveness of risk minimisation measures	25.4 % (n=48)
<b>Type of data collection</b>	
• Primary data collection	57.9 % (n=81)
• Secondary data collection	42.1 % (n=59)
<b>Registration in EU PAS Register</b>	49.2 % (n=93)
• Protocol available	43.0 % (n=40)

Engel P, Almas MF, De Bruin ML, Starzyk K, Blackburn S, Dreyer NA.

Lessons learned on the design and the conduct of Post-Authorization Safety Studies: review of 3 years of PRAC oversight.

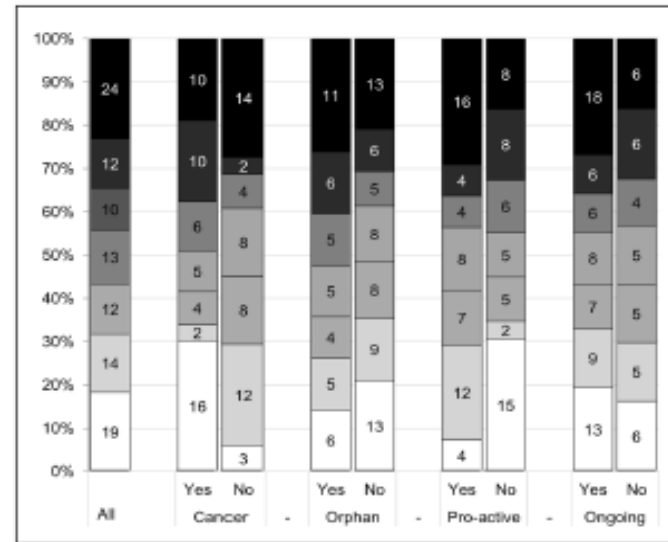
Br J Clin Pharmacol. 2017 Apr;83(4):884-893.

# Erfahrungen mit Postauthorisation (Safety) Studies – Conditional Marketing Authorisations

Characteristics of medicines and postmarketing studies

Medicines (n = 21)	
Number (%)	
<b>Therapeutic indication</b>	
Cancer	13 (62)
HIV/AIDS	3 (14)
Epilepsy	2 (9)
Multiple sclerosis	1 (5)
Cystic fibrosis	1 (5)
Tuberculosis	1 (5)
<b>Orphan indication</b>	10 (48)
<b>Proactive request for CMA by MAA</b>	8 (38)
<b>Post-marketing studies (n = 59)</b>	
<b>Design</b>	
Interventional studies	44 (75)
Observational studies	5 (8)
Other obligations	10 (17)
<b>General objective</b>	
Additional efficacy data	25 (42)
Additional safety data	9 (15)
Additional efficacy/safety data	25 (42)
<b>Status upon MA</b>	
New studies	23 (39%)
<b>Expected duration</b>	
Expected duration, median (IQR)	575 (204–1287)

CMA, conditional marketing authorization; IQR, interquartile range; MA, marketing authorization; MAA, marketing authorization application.



## Grounds for requesting post-marketing studies

(from top to bottom)

- Long-term follow-up, ■ Additional endpoints,
- (Additional) comparator, ■ Increase size of study population,
- Quantification of specific risks, ■ Understanding posology/ drug-drug-interaction, □ Increase data on subpopulation(s)

# Beispiel Valproat

## Risikobewertungsverfahren

### Patientenkarte für valproathaltige Arzneimittel



09.11.2018

Wichtige Arzneimittelinformation für Ärzte und Apotheker

**Valproat:  
Neue Anwendungseinschränkungen;  
Einführung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms**

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit diesem Schreiben möchten wir Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über **wichtige neue Gegenanzeigen, verschärfte Warnhinweise und Maßnahmen zur Vermeidung einer Valproat-Exposition während der Schwangerschaft** in Kenntnis setzen.

**Zusammenfassung**

- Valproat darf nur dann bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.
- Bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, besteht ein hohes Risiko für schwerwiegende Entwicklungsstörungen (in bis zu 30-40 % der Fälle) und angeborene Missbildungen (in ungefähr 10 % der Fälle).
- Es gelten während der Schwangerschaft und für Frauen im gebärfähigen Alter neue Gegenanzeigen:

STARTSEITE → ARZNEIMITTEL → PHARMAKOVIGILANZ → RISIKOINFORMATIONEN  
→ RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN

VALPROAT: RISIKO ANGEBORENER MISSBILDUNGEN UND ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN BEI ANWENDUNG IN DER SCHWANGERSCHAFT



### Valproat: Risiko angeborener Missbildungen und Entwicklungsstörungen bei Anwendung in der Schwangerschaft

Datum 09.11.2018

Virkstoff Valproat

09.11.2018 - Schulungsmaterial für valproathaltige Arzneimittel

Die Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft ist mit einem erheblichen Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Geburtsfehlern sowie von Entwicklungs- und Lernproblemen verbunden. Um über diese Risiken zu informieren und eine sichere Anwendung von Valproat zu gewährleisten, stehen die folgenden behördlich genehmigten Schulungsmaterialien zur Verfügung

1. Leitfaden für Patientinnen,
2. Leitfaden für Ärzte,
3. Formular über die Risikoaufklärung und
4. Patientenkarte

➤ Schulungsmaterial

➤ Rote-Hand-Brief vom 09.11.2018

20.09.2018 - Umsetzung des Durchführungsbeschlusses +

2018 - CMDh Position +

09.02.2018 - Empfehlung des PRAC +

26.09.2017 - Öffentliche Anhörung +

14.03.2017 - Start des Verfahrens +

Zum früheren Bewertungsverfahren:

☑ Valproat enthaltende Arzneimittel: Risiken bei Anwendung in der Schwangerschaft

# Beispiel Risikobewertungsverfahren Flupirtin

## Risikobewertungsverfahren

🏠 [STARTSEITE](#) → [ARZNEIMITTEL](#) → [PHARMAKOVIGILANZ](#) → [RISIKOINFORMATIONEN](#)  
→ [RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN](#) → [FLUPIRTIN: SCHWERWIEGENDE LEBERSCHÄDEN](#)

### Flupirtin: Schwerwiegende Leberschäden

**Datum** 24.05.2018

**Wirkstoff** Flupirtin

**24.05.2018 - Umsetzung der CMDh Position durch nationale Stufenplanbescheide**

#### Umsetzung des Widerrufs der Zulassung

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) setzt mit Bescheiden beziehungsweise Feststellungsbescheid vom 26. April 2018 die einstimmige CMDh Position (EMA/CMDh/139841/2018) vom 21. März 2018 um. Damit wird das europäische Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu flupirtinhaltenen Arzneimitteln abgeschlossen.

- ✔ Bescheid vom 26.04.2018 (PDF, 86KB, barrierefrei / barrierearm)
- ✔ Bescheid vom 26.04.2018 (Parallelimporteure) (PDF, 107KB, barrierefrei / barrierearm)
- ✔ Feststellungsbescheid vom 26.04.2018 (PDF, 94KB, barrierefrei / barrierearm)

#### 23.03.2018 - CMDh Position

##### Weiterhin Fallberichte über schwere Leberschädigungen trotz vorheriger Anwendungsbeschränkungen

Die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) hat die Empfehlung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), die Zulassung des Schmerzmittels Flupirtin wegen des Risikos für schwere Leberschädigungen zu widerrufen, bestätigt. Dies bedeutet, dass dieses Arzneimittel in der EU nicht mehr verfügbar sein wird.

Die Empfehlung der EMA war das Ergebnis eines aktuellen Risikobewertungsverfahrens zu Flupirtin, das eingeleitet wurde, weil weiterhin Fälle von Leberschädigungen berichtet wurden, obwohl bereits 2013 Maßnahmen zum Risikomanagement eingeführt worden waren. Diese Maßnahmen umfassten die Einschränkung der Anwendung von Flupirtin auf höchstens zwei Wochen bei Patienten mit akuten Schmerzen, die keine anderen Schmerzmittel verwenden können sowie wöchentliche Laborkontrollen der Leberwerte während der Behandlung.

### Withdrawal of pain medicine flupirtine endorsed

#### Serious liver problems continued to be reported despite previous restrictions in use

The CMDh<sup>1</sup> has endorsed EMA's recommendation to withdraw the marketing authorisation for the pain medicine flupirtine, because of the risk of serious liver injury. This means that the medicine will no longer be available.

The EMA recommendation was the outcome of a review of flupirtine medicines which was started because liver problems continued to be reported even after [measures were introduced in 2013](#) to manage this risk. These measures had included limiting flupirtine use to no more than 2 weeks in patients with acute pain who could not use other painkillers, and carrying out weekly tests of liver function during treatment.

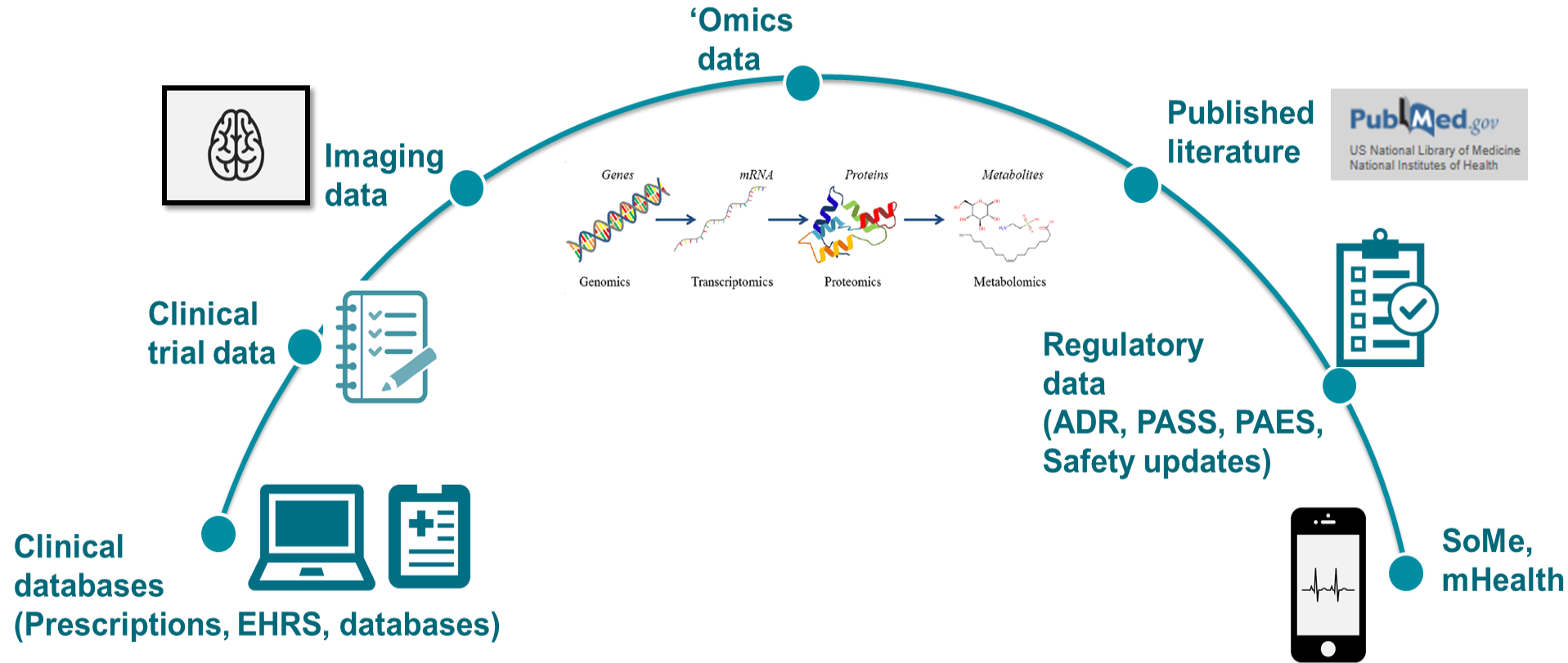
The review, carried out by EMA's [Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\)](#), looked at the available data including studies evaluating whether the 2013 restrictions were followed in clinical practice. It also assessed cases of serious liver damage reported since the 2013 review.

The CMDh agreed with the PRAC conclusion that the restrictions introduced in 2013 have not been sufficiently followed, and cases of serious liver injury, including liver failure, still occurred. In addition, no further measures to increase adherence to the restrictions nor adequately reduce the risk of liver problems could be identified.





# Ausblick: Big Data – Herausforderungen und Möglichkeiten



--> Zunehmende Veränderung Datenquellen und -volumen

# Ausblick: Big Data – Herausforderungen und Möglichkeiten

“Structured” data



“Unstructured” data



Clinical trials

Benefit/risk

Safety

Benefit/risk - HTA

Drug development

Post approval surveillance

Approval

# Ausblick - Aktivitäten



23 March 2017  
EMA/189364/2017  
Inspections, Human Medicines, Pharmacovigilance and Committees Division



## HMA/EMA Joint Big Data Task Force

The mandate of joint HMA/EMA Task Force on Big Data is to explore a number of issues regarding the emerging challenges presented by big data by:

- Mapping relevant sources of big data and defining the main format, in which they are expected to exist;
- Identifying the usability or application of big data;
- Describing the current state, future state and challenges with regard to
  - regulatory expertise and competences
  - the need to specify legislation and guidelines
  - data analysing tools and systems needed to handle big data
  - regulators' responsibility for raw data analysis vs. sponsor's responsibility
- Designing a big data roadmap;
- Generating a list of recommendations as well as evaluating the usefulness of big data in the regulatory setting;
- Collaborating with FDA, Health Canada and other third country stakeholders, including ICMRA, to ensure bilateral insights on big data initiatives

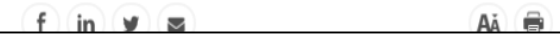


News / 2018 / [Theme event on big data and medicine](#)

## News

# Theme event on big data and medicine

08 November 2018



## Clinical Pharmacology & Therapeutics

State of the Art | [Full Access](#)

### Data rich, information poor; can we use electronic health records to create a learning healthcare system for pharmaceuticals?

Hans-Georg Eichler, Brigitte Bloechl-Daum, Karl Broich, Paul Alexander Kyrle, Jillian Oderkirk, Guido Rasi, Rui Santos Ivo, Ad Schuurman, ... [See all authors](#)

First published: 04 September 2018 | <https://doi.org/10.1002/cpt.1226>

Judicious use of Real World Data (RWD) is expected to make all steps in the development and utilisation of pharmaceuticals more effective and efficient, including research and development, regulatory decision making, health technology assessment, pricing and reimbursement decisions and treatment. A 'learning healthcare system' based on electronic health records and other routinely collected data will be required to harness the full potential of RWD to complement evidence based on randomised controlled trials.

We here describe and illustrate with examples the growing demand for a learning healthcare system; we contrast the exigencies of an efficient pharmaceutical ecosystem in the future with current deficiencies highlighted in recently published OECD reports; and we reflect on the steps necessary to enable the transition from healthcare data to actionable information.

A coordinated effort from all stakeholders and international co-operation will be required to increase the speed of implementation of the learning healthcare system, to everybody's benefit.

# Zusammenfassung

**# 1**

**Positives Nutzen-Risiko-Verhältnis**  
(über gesamten Lifecycle)  
Voraussetzung

**# 2**

**Effektive Werkzeuge/Maßnahmen** zur  
kontinuierlichen „Lifecycle“-Überwachung  
& Bewertung  
**von Nutzen und Risiken**  
vorhanden

**# 3**

**Digitalisierung und „Real World Data“**  
verändern Nutzen-Risikobewertungs-  
Prozesse

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

## Kontakt

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Dr. Wiebke Löbker  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
53175 Bonn

Wiebke.loebker@bfarm.de  
www.bfarm.de  
Tel. +49 (0)228 99 307-4053