

c B G
M E B



university of
groningen



University Medical Center Groningen

Risicocommunicatie over geneesmiddelen;
en het veld - in het veld – en het veld – in het veld – en het veld

Peter Mol

- Universitair Docent, klinische farmacologie UMCG
- Geneesmiddelenbeoordelaar, CBG*
- Vervangend lid SAWP, EMA*



Context

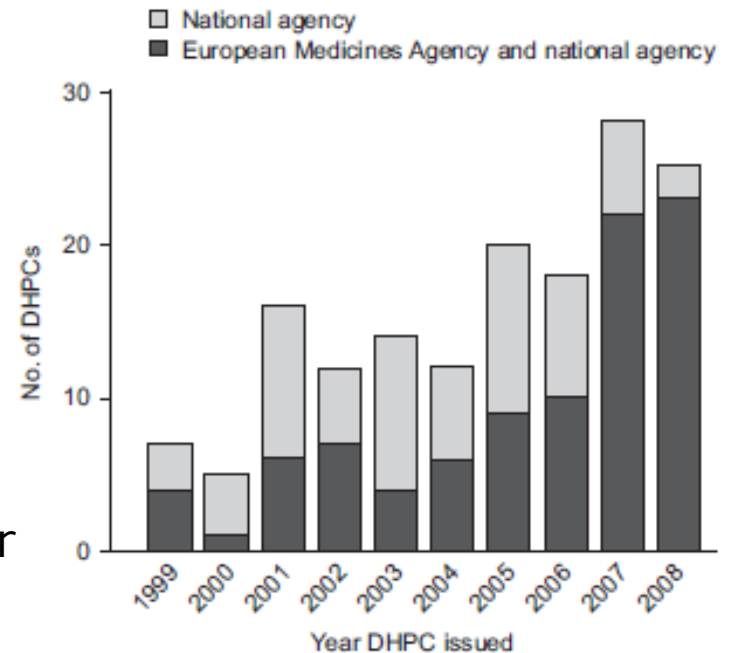
Risicocommunicatie vanuit registratieautoriteiten

- Industrie <– CBG/EMA –> zorgverleners & patiënten
- Balans werkzaamheid/veiligheid
 - **SmPC** – Hét officiële document met indicatie, werking, bijwerking en voorzorgsmaatregelen -> zorgverlener
 - **EPAR** – samenvatting beoordelingsrapport -> zorgverlener, beleidsmakers
 - De **bijsluiter** -> idem, voor de patiënt
- Acut - Veiligheidsproblemen
 - **DHPC** -> zorgverlener (patiënt V&A document)
 - **Persberichten** -> publiek
- Websites EMA en CBG
 - Recent abonnement op mailinglists

Context

Omvang van het probleem

- Identificatie van ernstige bijwerkingen na registratie leidend tot regulatoire actie
 - 9% USA 1975 - 1999 (Lasser JAMA 2002)
 - 10% NL 1999 - 2009 (Mol Drug Saf 2010)
- Toenemende aantallen safety issues:
 - +2.1 (95%BI: 1,2 - 3,1) DHPCs /jaar
 - Risk awareness,
 - Pro-actieve farmacovigilantie



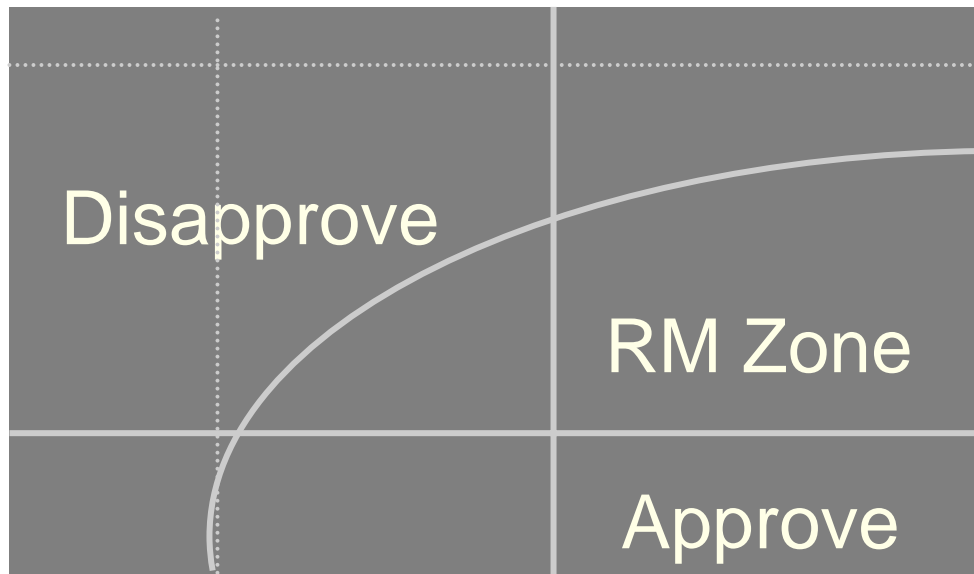
Registratieprocedure – Aansluiting bij het veld – *Risicocommunicatie?*

Aansluiting bij het veld - Benefit /Risk afweging

- afhankelijk van ernst van de ziekte
- B/R is subjectief

**Minimum
acceptable efficacy**

**Maximum acceptable
harm for patients**



**Maximum acceptable
harm for regulators**

**Maximum
acceptable risk**

**Minimum acceptable
efficacy for patients**

**Minimum acceptable
efficacy for regulators**

▶ Registratieprocedure – Aansluiting bij het veld

‘Werk in voortgang’ registratie en veld

- Vraag; B/R weging van patiënten, zorgverleners en geneesmiddelbeoordelaren van nieuwe geneesmiddelen
- Casus T2DM
- Design
 - Kwalitatieve studie
 - identificatie van relevante B/R kenmerken
 - Kwantitatieve analyse van B/R afwegingen
 - ***‘stated choice’ experiment.***
 Respondenten keuze tussen 2 scenario’s verschillend tav relevante B/R kenmerken
- Verwachte resultaten:
 - inzicht in verschillen in B/ R weging tussen doelgroepen

Registratieprocedure – Aansluiting bij het veld

Welk geneesmiddel heeft uw voorkeur?

Diabetes controle: **HbA1c** (3-maandelijke bloedsuikertest) daalt van 8.5% naar 7.0%

Een verhoogd risico op **hartvaatziekte** (hersenenfarc, hartinfarc of cardiovasculaire dood) in de volgende 2 jaar

5% toename in **gewicht** na 1 jaar behandeling, dat is 4,5 kg voor een patiënt van 90 kg

Klein risico (1-2 keer per maand) op te lage bloedglucose spiegels (**hypoglycemie**)

Patiënten gebruikten dit middel aaneengesloten gedurende 3 jaar in klinische studies voordat het op de markt kwam.

De patiënt dient twee maal daags één pil in te nemen.

Diabetes controle: **HbA1c** (3-maandelijke bloedsuikertest) daalt van 8.5% naar 7.0%

Een onveranderd risico op **hartvaatziekte** (hersenenfarc, hartinfarc of cardiovasculaire dood) in de volgende 2 jaar

Geen invloed op **gewicht**

Hoog risico (meer dan 2 keer maand) op te lage bloedglucose spiegels (**hypoglycemie**)

Patiënten gebruikten dit middel aaneengesloten gedurende 2 jaar in klinische studies voordat het op de markt kwam. **Nu** na registratie wordt het nog 1 jaar verder extra onderzocht in de dagelijkse praktijk (geplande studies).

De patiënt krijgt dagelijks een injectie onder de huid.



↳ Risicocommunicatie - impact

Wat is de impact van DHPCs op voorschrijfgedrag in de eerste lijn in Nederland?

- Data collectie
 - DHPCs verzonden tussen jan. '01 en jan. '08 (CBG-website).
 - **Nieuwe Rx*** van geneesmiddelen met een DHPC (>10 Rx/maand), Stichting Farmaceutische Kengetallen
 - *nieuwe Rx = geen Rx in voorgaande 6 maanden

- Data analyse

Stap 1: per geneesmiddel

Gebruikspatronen: korte termijn 12 maanden voor- en na DHPC

- $Y = a + bx$, a = intercept, b = helling, x = tijd (t-test)

Persisterende veranderingen in gebruik

- Interrupted Time Series (ITS) design (ARMA/ARIMA models)
 - correctie voor seizoen & onderliggende trends

Stap 2: alle geneesmiddelen / DHPCs

- *Chi-kwadraat testen voor determinanten op gewenst voorschrijfgedrag*

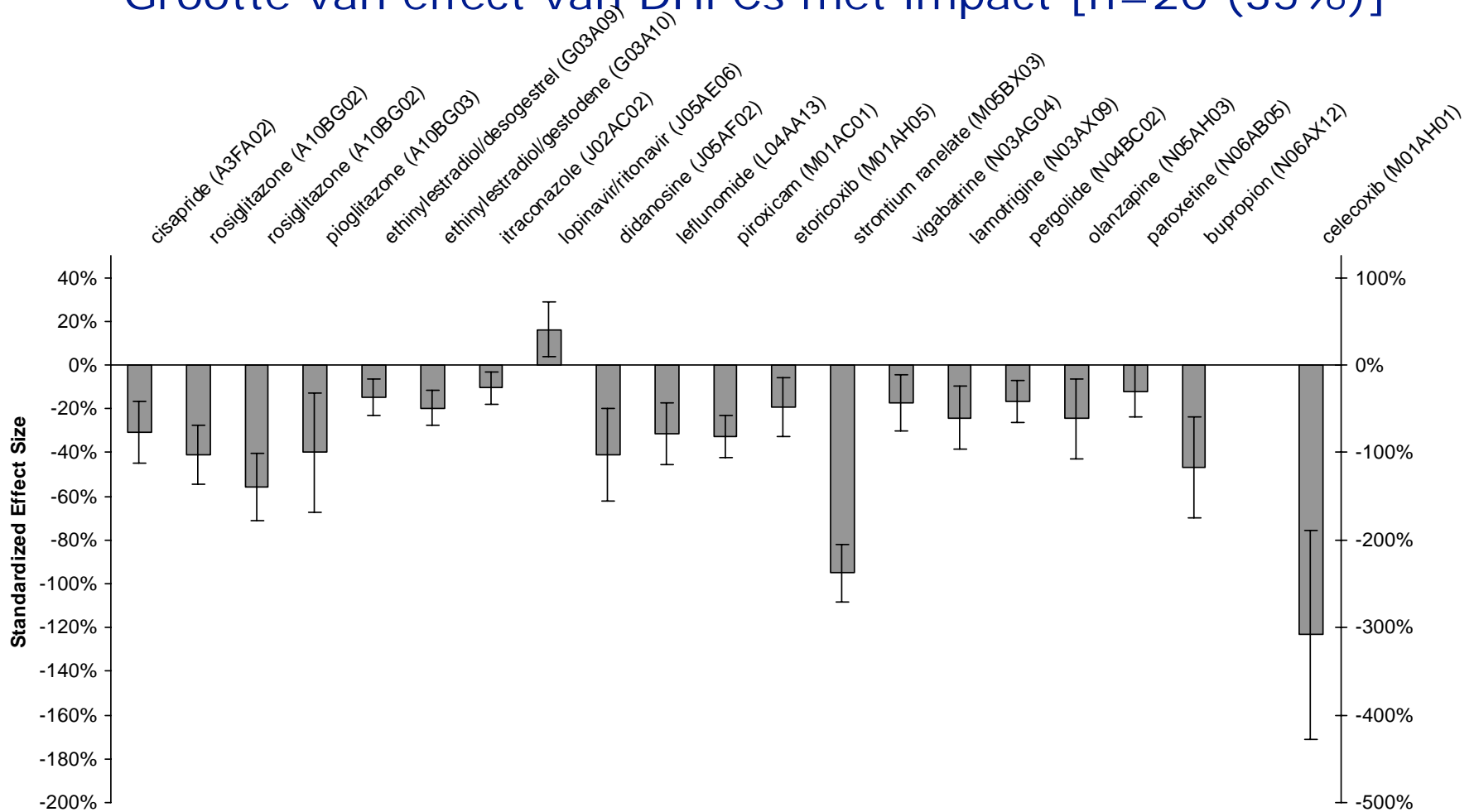
Results

Prescribing patterns (new Rx) for drugs with DHPCs used in ambulatory care in the Netherlands (n=58)

Slopes*		Change in mean prescribing level#		
Before	After	Lower (n=28)	Unchanged (n=14)	Higher (n=16)
- (n=13)	-	cisapride ^{DHPC1} , Cisapride ^{DHPC2} , itraconazol , piroxicam , rosiglitazone ^{DHPC2}	-	-
	0	didanosine , gemfibrozil, HRT, leflunomide , desogestrel+EE , gestodene+EE	tenofovir ^{DHPC1}	-
	+	pimecrolimus	-	-
0 (n=29)	-	celecoxib ^{DHPC1} , etoricoxib , rosiglitazone ^{DHPC1} , stavudine	paroxetine ^{DHPC1}	-
	0	bupropion , lamotrigine ^{DHPC2} , nelfinavir ^{DHPC1+2} , pergolide , pioglitazone , repaglinide, somatropin, vigabatrine	hydroxycarbamide, imatinib ^{DHPC2} , lopinavir, mycophenolate mofetil, nevirapine, rosuvastatin, salbutamol, triamcinolon	lopinavir , sirolimus, tamsulosine, topiramate, venlafaxine
	+	-	tacrolimus	sibutramine, tenofovir ^{DHPC3}
+ (n=16)	-	celecoxib ^{DHPC1}	tenofovir ^{DHPC4}	-
	0	paroxetine ^{DHPC2}	olanzapine	epoetine alfa ^{DHPC2} , galantamine, imatinib ^{DHPC1} , lamotrigine ^{DHPC1} , letrozole, levetiracetam
	+	botuline A toxin, strontium ranelate	epoetine alfa ^{DHPC3}	epoetine alfa ^{DHPC1} , etanercept, tenofovir ^{DHPC2}

Risicocommunicatie - impact

Grootte van effect van DHPCs met impact [n=20 (35%)]





↳ Risicocommunicatie - impact

Conclusie

- 34% DHPCs persisterend impact (ARIMA)
 - Effectgrootte -44% (SD 66%)
- Korte termijn (12 maanden) patronen
 - Helpt geneesmiddelen lager gebruik na DHPC ($p < 0,001$)
 - DHPCs meeste impact bij vooraf dalend gebruik ($p = 0,058$)
- Invloed van relevante determinanten nog te evalueren
 - Volume van gebruik mogelijk impact (herhaalde DHPC & gnm groep niet)
- Effect DHPC ook bij groot aantal onderzochte middelen beperkt
- Limitaties:
 - Beperkte informatie over confounders

Risicocommunicatie – aansluiting bij het veld

Wat is de waarde – volaens zorgverleners – in dit tijdperk van **twitter**, **SMS**, en **YouTube**, van papieren DHPCs (survey)?

- Doel:
- Bekendheid met DHPCs, CBG
 - Perceptie van geneesmiddelveiligheid & DHPCs,
 - Actie ondernemen in reactie op DHPCs,
 - Voorkeuren voor risicocommunicatie kanalen



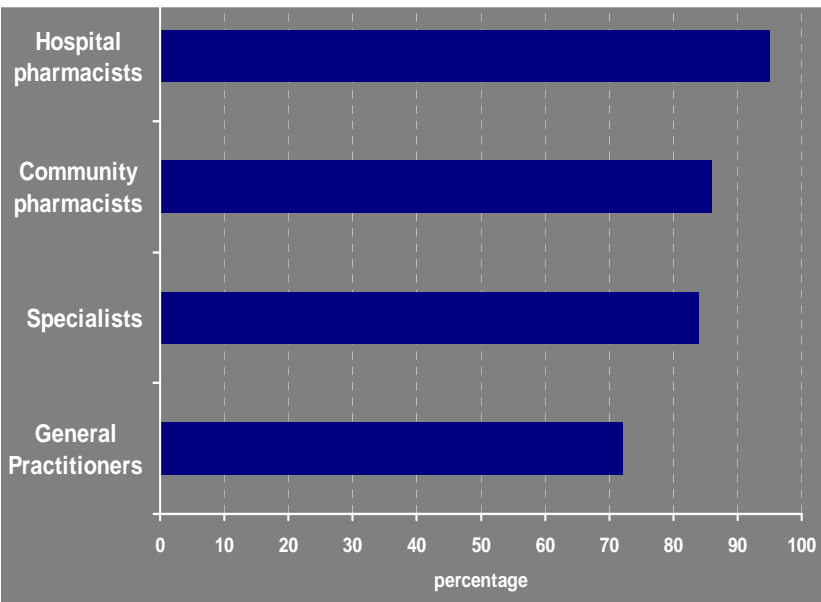
Study population	N	sample	Response (%)
<i>General Practitioners (GP)</i>	7,699	700	33.4%
<i>Specialists (internal med.)</i>	1,696	all	24.1%
<i>Community pharmacists</i>	2,733	700	46.0%
<i>Hospital pharmacists</i>	392	all	47.2%
Total	12,520	3,488	33.6%

Risicocommunicatie – aansluiting bij het veld

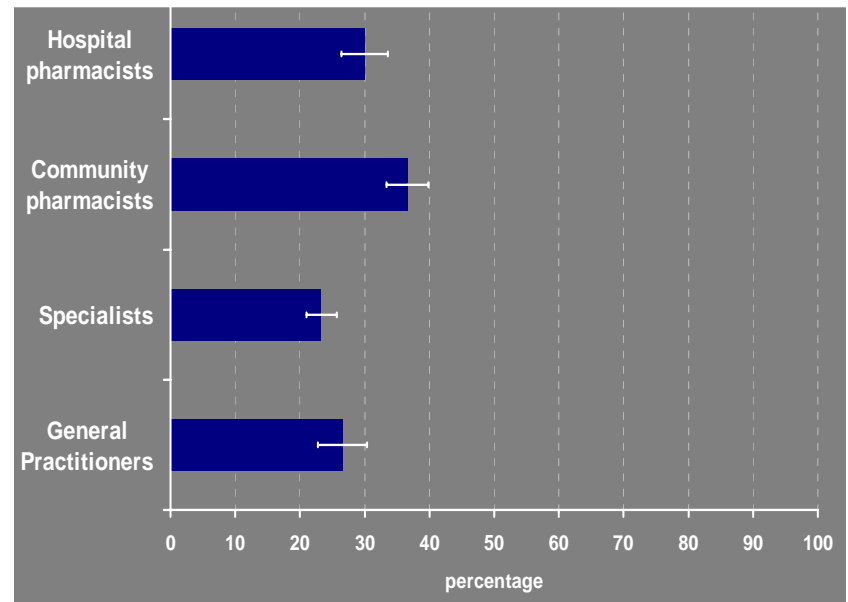
Zorgverleners

- Vinden informatie over geneesmiddelveiligheid belangrijk 4,7 (van 5)
 - *De meesten hebben wel een DHPC gezien (alhoewel >25% huisartsen niet)*
 - *Ondernemen actie in iets minder dan 30% van alle DHPCs*

Heeft u wel eens een DHPC gezien?



Hoe vaak onderneemt u actie na een DHPC?

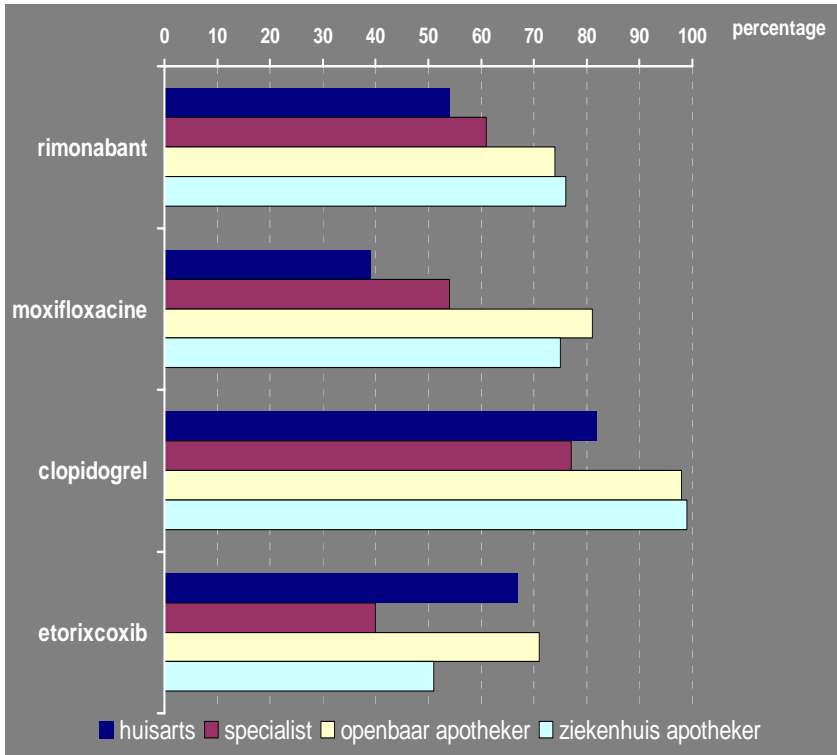


Risicocommunicatie – aansluiting bij het veld

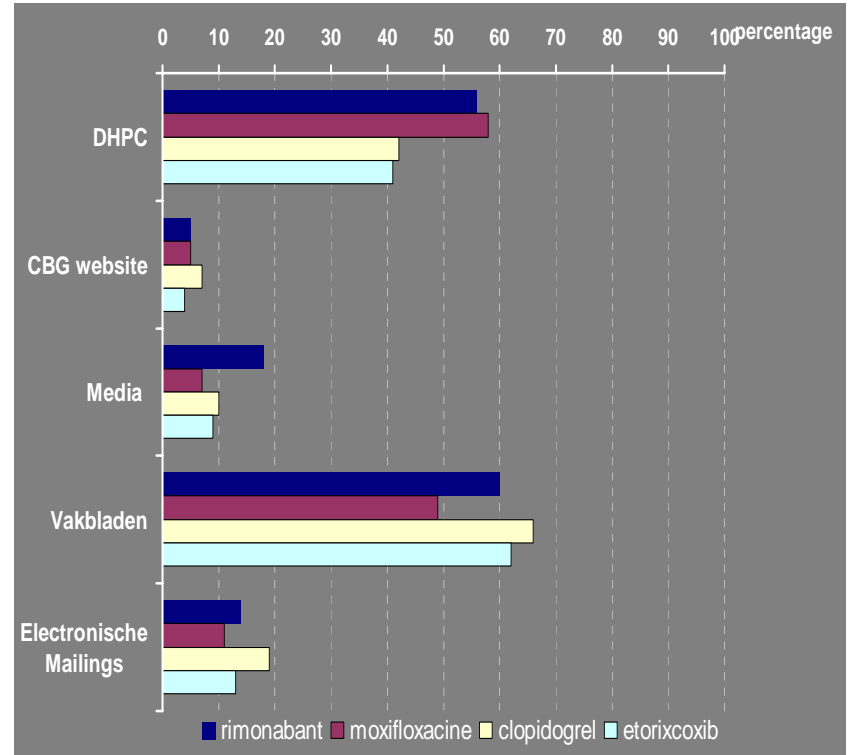
Zorgverleners

- Zijn redelijk op de hoogte van recente issues

Bent u op de hoogte van de volgende veiligheidsproblemen?



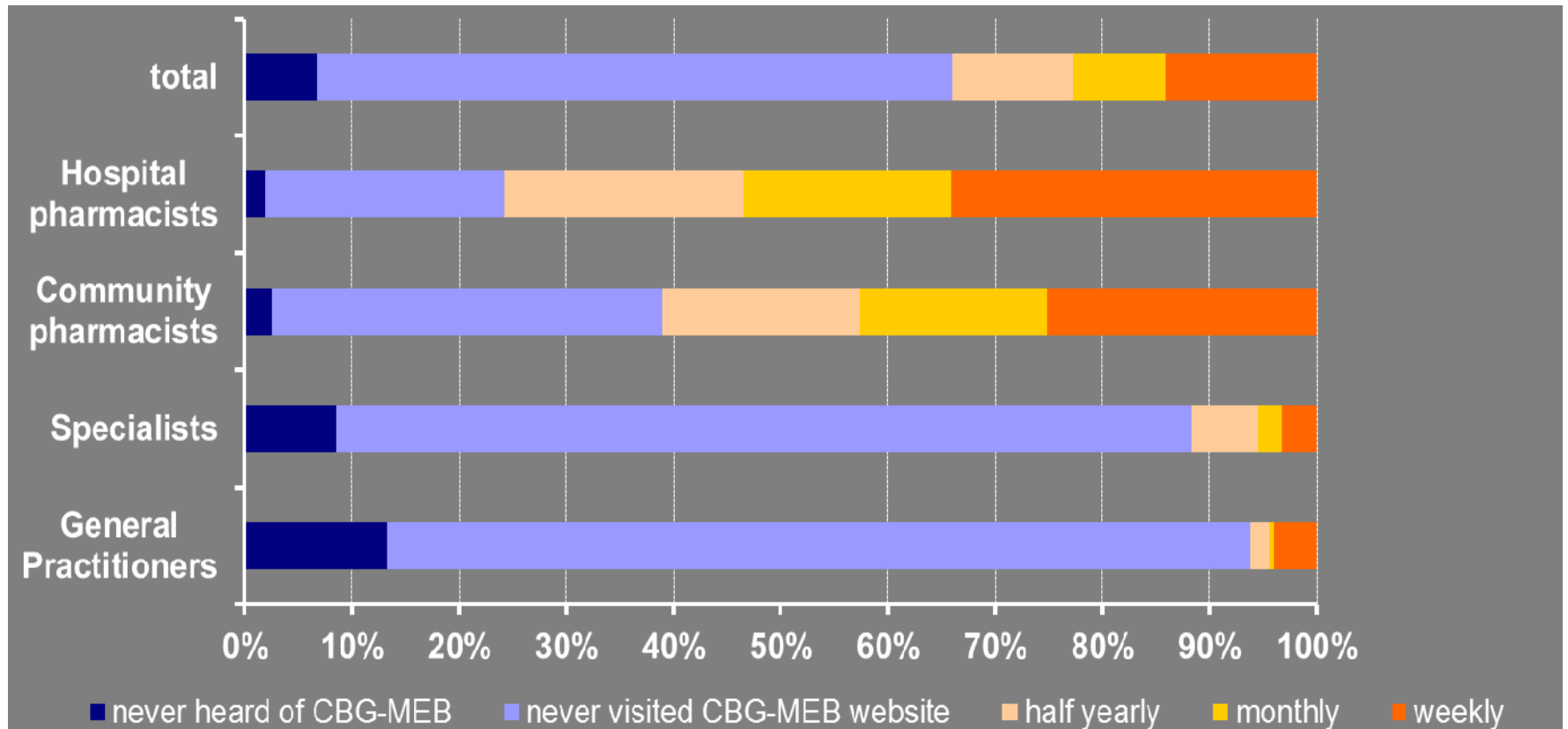
Hoe heeft u die informatie ontvangen?



Risicocommunicatie – aansluiting bij het veld

Zorgverleners

- Bezoeken de CBG-website nog weinig *op zoek naar info over geneesmiddelproblemen*

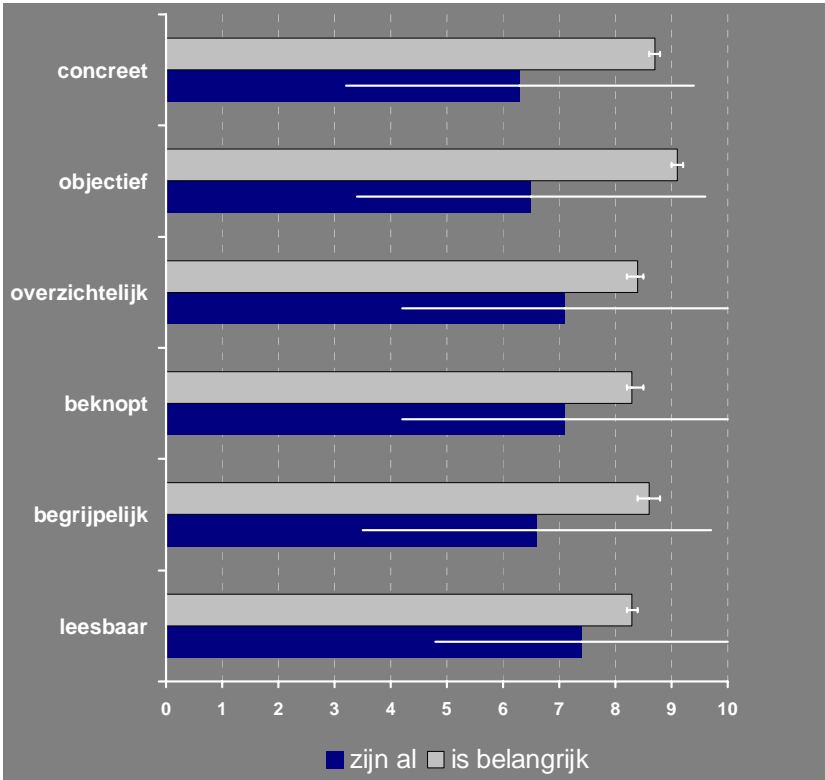


Risicocommunicatie – aansluiting bij het veld

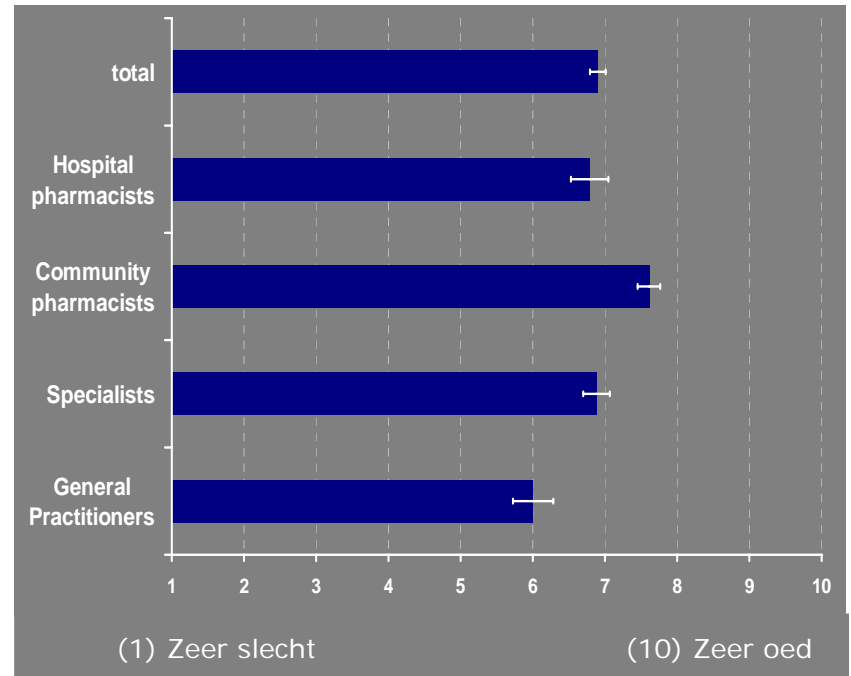
Zorgverleners

- Zijn (redelijk) tevreden over huidige DHPC

Wat vindt u van vormgeving & inhoud van DHPCs?



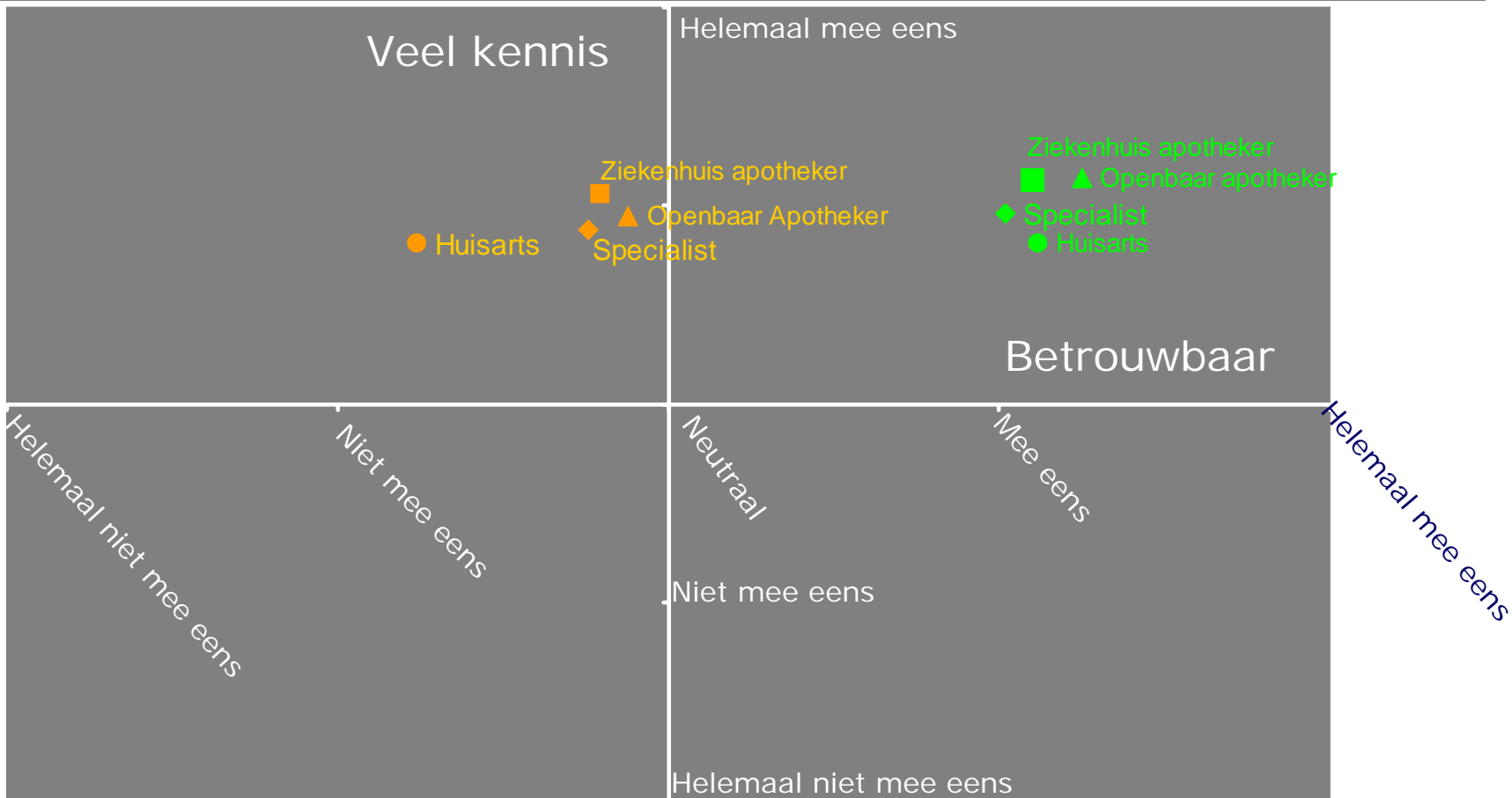
Wat vindt u van de DHPC als informatiemiddel voor nieuwe geneesmiddelenproblemen?



Risicocommunicatie – aansluiting bij het veld

Zorgverleners, reageren op de stelling dat

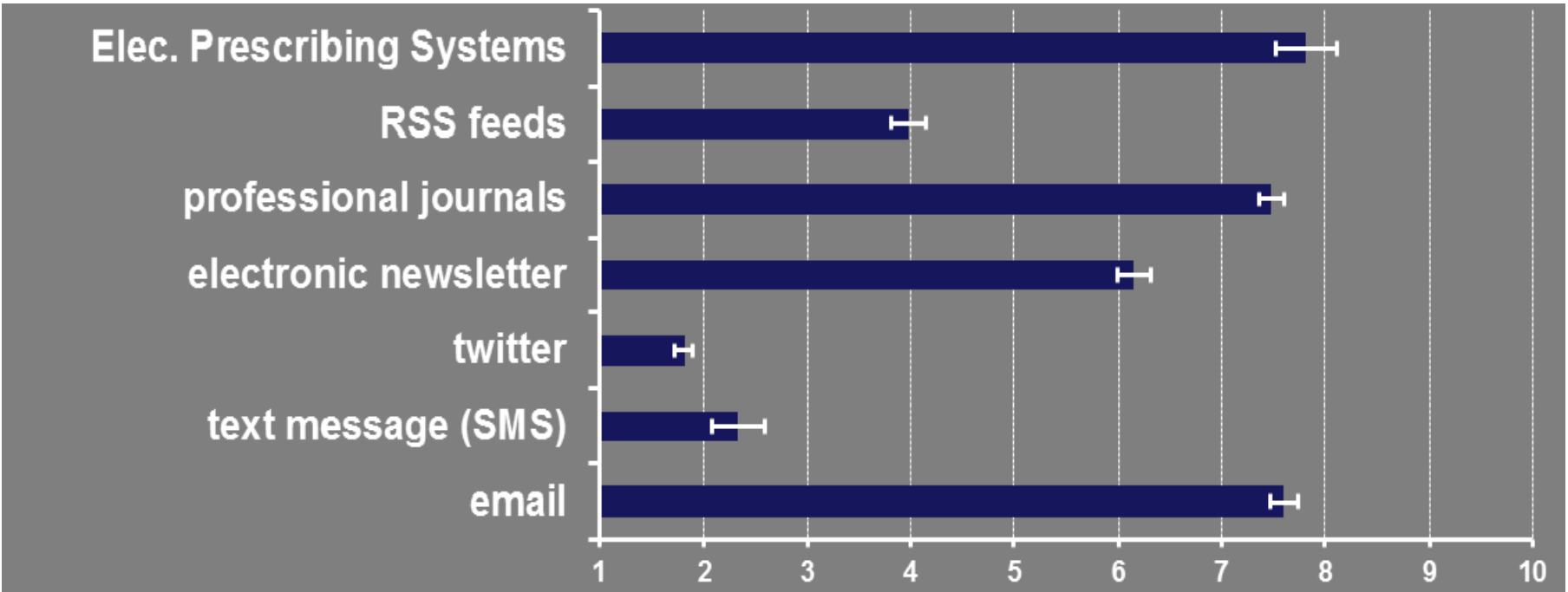
- CBG veel geneesmiddelkennis heeft en betrouwbare informatie verstrekt
- Industrie veel geneesmiddelkennis heeft en betrouwbare informatie verstrekt



Risicocommunicatie – aansluiting bij het veld

Zorgverleners - wensen

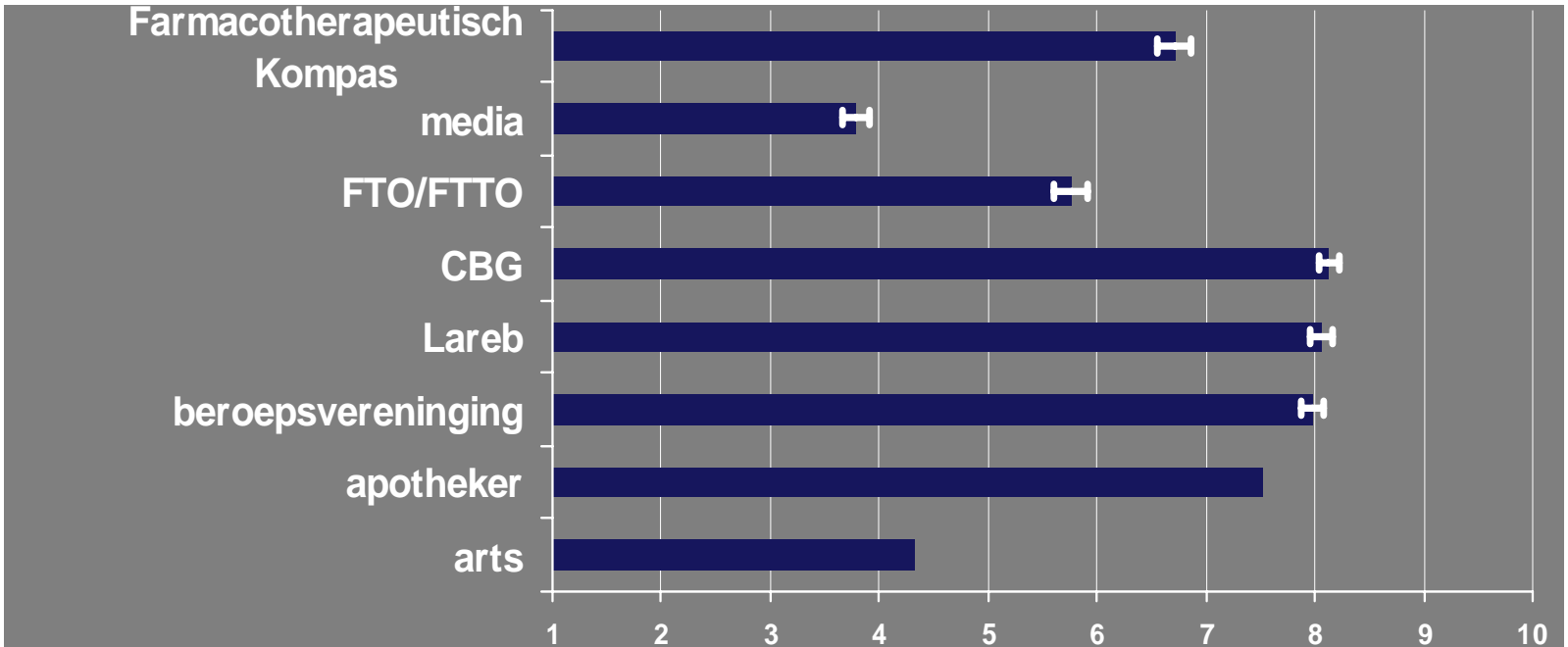
- Vinden herhaling (5.8) en gebruik meerdere kanalen (6.4) redelijk bruikbaar (van 10), *liefst ook via post en ...*
- Houden meer van traditionele communicatiekanalen



Risicocommunicatie – aansluiting bij het veld

Zorgverleners - wensen

-Welke afzenders vindt u tevens geschikt om snel geïnformeerd te worden?



- 85% (74 - 93%) zorgverleners bereid om email adres aan CBG te verstrekken



Conclusie

Conclusies

- Onvermijdelijk dat na registratie veiligheidsproblemen optreden
 - Meer frequent in de toekomst (betere post-marketing surveillance)
- Risicocommunicatie door registratie autoriteiten
 - Niet optimaal
 - Behoefte aan gebruik nieuwe communicatie kanalen, maar ook evaluatie impact in vergelijking met DHPC
 - Werken aan PR,
 - Hoe doelgroepen te bereiken,
 - Niet alleen risico's maar ook balans B/R?
 - *Format* brieven redelijk in orde – kan beter
 - Wat doen met nieuwe media, *niets of toch..?*

Opdrachten

Risicocommunicatie vanuit het perspectief van de:

Wie	Focus	Wat zeker niet	Verbeteren: Hoe & wie?
patiënt	Beter worden		
industrie		Negatief in het nieuws	
CBG	Risico balans	Individuele patiënt	
Zorgverleners -arts -apothekers -specialisten			
Media	fouten	nuance	



Rol van (nieuwe) spelers bij risicocommunicatie?

- *Wat doet wie (industrie, overheid, zorgverleners, ...)*
- *...en hoe? (DHPC, email, overleg, ...)*
- *Bij de volgende produkten?*

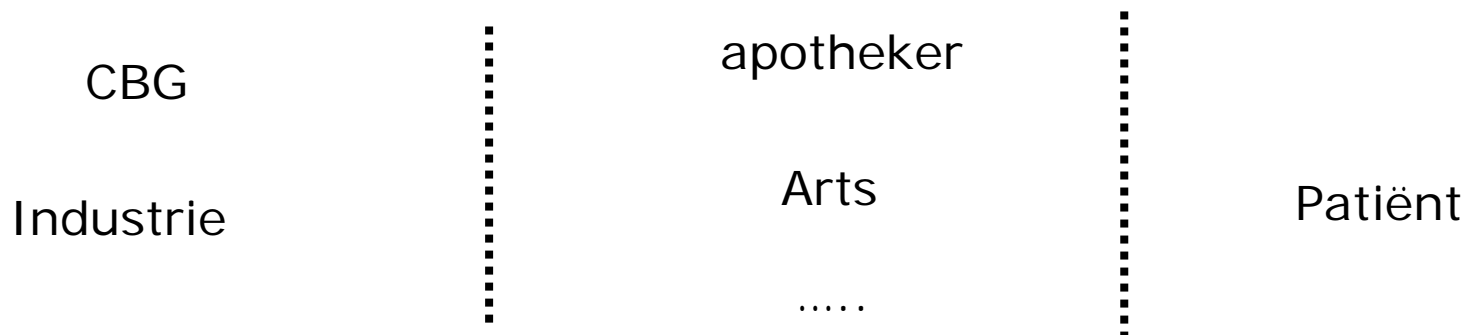
1^E lijns middelen – etoricoxib

2^E lijns middelen – thalidomide

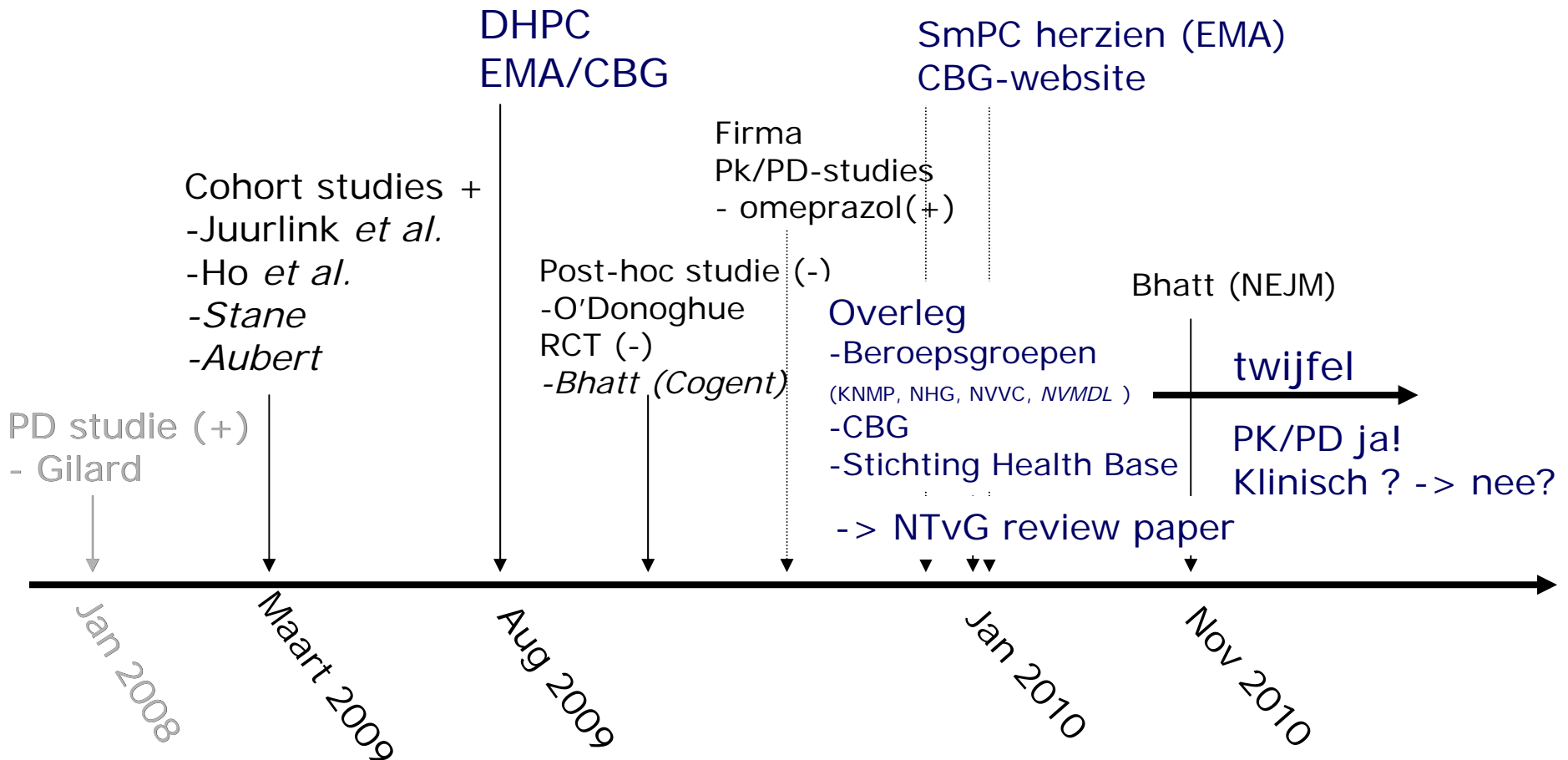
1^e + 2^e lijns middelen – lamotrigine

Wie/Wat te doen bij zich 'ontwikkellende' problemen?

- *Aangepaste boodschap (clopidogrel + PPI)*
- *Vroege waarschuwingen: ARBs & kanker*



Clopidogrel + PPI





Rol van (nieuwe) spelers bij risicocommunicatie?

- *Wat doet wie (industrie, overheid, zorgverleners, ...)*
- *...en hoe? (DHPC, email, overleg, ...)*
- *Bij de volgende produkten?*

1^E lijns middelen – etoricoxib

2^E lijns middelen – thalidomide

1^e + 2^e lijns middelen – lamotrigine

Wie/Wat te doen bij zich 'ontwikkellende' problemen?

- *Aangepaste boodschap (clopidogrel + PPI)*
- *Vroege waarschuwingen: ARBs & kanker*

