

Nieuwe EU regelgeving inzake geneesmiddelenbewaking – Sleutelconcepten

4. Risicomanagementplan

4.1. Risicobeheer (*risicomanagement*)

Alle geneesmiddelen hebben een aantal risico's. Wanneer een geneesmiddel een vergunning krijgt, betekent dit dat er genoeg evidentie is om te bewijzen dat voor de gemiddelde patiënt de voordelen/baten van het geneesmiddel groter zouden zijn dan de risico's. Hoe meer de risico's echter kunnen worden verminderd, hoe beter het is voor de patiënt en hoe beter de baten-risicoverhouding. Dit is het belangrijkste doel van "risicobeheer/risicomanagement" en hoe dit te doen voor een bepaald geneesmiddel, wordt beschreven in een risicomanagementplan.

4.2. *Risico's met een geneesmiddel*

Er zijn verschillende soorten risico's verbonden aan het gebruik van geneesmiddelen. In het algemeen hebben de risico's betrekking op het actieve bestanddeel van het geneesmiddel en de wijze waarop het werkt in het lichaam. Het risicomanagementplan bespreekt drie soorten risico's :

- risico's die we kennen (geïdentificeerde risico's)
- risico's die we vermoeden maar waarvan we niet kunnen bevestigen of ze al dan niet een reëel risico zijn (mogelijke risico's)
- aspecten waarvoor we niet over genoeg informatie beschikken om een betrouwbaar oordeel te vormen over de vraag of er sprake is van risico's (ontbrekende informatie).

Het risicomanagementplan beschrijft maatregelen om risico's te voorkomen en/of te beperken en ook om er meer informatie over te verkrijgen.

4.3. *Veiligheidsprobleem*

Een veiligheidsprobleem is een belangrijk geïdentificeerd risico, een belangrijk mogelijk risico of belangrijke ontbrekende informatie. Onder "belangrijk" verstaan we een risico of bijwerking die significante klinische gevolgen kan hebben voor de patiënt en die de beslissing genomen door de arts om het geneesmiddel voor te schrijven, kan beïnvloeden.

4.4. *Ook al worden geneesmiddelen grondig getest voordat ze worden goedgekeurd, we weten niet alles*

Geneesmiddelen worden gedurende vele jaren getest, alvorens een bedrijf de vergunning kan krijgen voor het in de handel brengen (VHB). Deze testen omvatten testen in een laboratorium, testen bij

dieren, studies van hoe het geneesmiddel werkt bij menselijke vrijwilligers die de ziekte niet hebben en testen (klinische studies) bij patiënten die de ziekte hebben die door het geneesmiddel zal worden behandeld. Hoe meer tijd wordt besteed aan het testen van een geneesmiddel, hoe meer erover zal bekend zijn. Tijdens de periode waarin het wordt getest, is het geneesmiddel echter meestal niet beschikbaar voor patiënten buiten de strenge gecontroleerde omstandigheden van klinische studies. Dit betekent dat het geneesmiddel niet beschikbaar is om de meeste patiënten met de ziekte te behandelen. De personen die de geneesmiddelen goedkeuren moeten de afweging maken tussen het zoveel mogelijk weten over een geneesmiddel (door middel van klinische studies) en het beschikbaar stellen van deze nieuwe geneesmiddelen aan artsen om patiënten te behandelen buiten klinische studies.

4.5. Niet alle risico's kunnen worden geïdentificeerd tijdens klinische studies

Sommige risico's zullen worden geïdentificeerd tijdens klinische studies, maar er zijn ook risico's waarvoor het zeer onwaarschijnlijk is dat ze zullen worden geïdentificeerd. Hiervoor zijn er verschillende redenen. Gewoonlijk hebben de patiënten die deelnemen aan studies niet veel aandoeningen, buiten deze waarvoor zij het studiegeneesmiddel innemen. Ze zijn hierdoor "relatief gezond" in vergelijking met andere patiënten met de ziekte en ze zullen niet veel andere geneesmiddelen gebruiken, als ze al iets gebruiken. Patiënten in klinische studies worden meestal zeer zorgvuldig opgevolgd en de omstandigheden waaronder zij het geneesmiddel mogen gebruiken zijn sterk gecontroleerd. In het echte leven hebben veel mensen verschillende aandoeningen en gebruiken ze verschillende geneesmiddelen. Het is dus slechts wanneer het geneesmiddel wordt gebruikt in het echte leven dat interacties tussen geneesmiddelen en het effect van andere ziekten op een geneesmiddel gezien worden.

Sommige risico's zijn zo zeldzaam dat ze niet gezien worden tijdens de klinische studies, tenzij in grote studies. Als een geneesmiddel bijvoorbeeld een risico heeft dat maar voorkomt bij 1 op 5,000 patiënten, zou het geneesmiddel aan 15,000 patiënten moeten worden toegediend om zelfs maar redelijk zeker te zijn dat het risico wordt geïdentificeerd. Zelfs dan zou het een risico moeten zijn dat niet van nature is opgetreden. Vele risico's komen voor bij minder dan 1 op 5,000 patiënten en vele bijwerkingen hebben bovendien vele verschillende oorzaken. Het is dus moeilijk om uit te maken wat te wijten is aan het geneesmiddel en wat het gevolg is van andere dingen in het leven van de patiënt. Zo hebben we allemaal bijvoorbeeld al eens hoofdpijn. We kunnen dit krijgen omwille van vele verschillende redenen. Het kan zeer moeilijk zijn om zeker te zijn dat hoofdpijn, vastgesteld tijdens een klinische studie, een bijwerking van het geneesmiddel is of dat het eenvoudigweg iets is dat gebeurt in het leven van iedereen. Indien echter meer patiënten die het geneesmiddel innemen, hoofdpijn krijgen dan diegenen die het geneesmiddel niet innemen, kan worden vermoed dat het geneesmiddel hoofdpijn zou kunnen veroorzaken. Daarom is er een zeer groot aantal patiënten nodig, soms miljoenen, die het geneesmiddel innemen om zeker te zijn of sommige risico's echt zijn of niet.

Tenslotte kunnen sommige bijwerkingen slechts voorkomen na vele jaren van behandeling en deze zullen dus niet gevonden worden tijdens de klinische studies.

4.6. Het risicomanagementplan

Het risicomanagementplan voor een geneesmiddel tracht te antwoorden op drie vragen:

1. Wat is gekend en niet gekend over de risico's van het geneesmiddel?
2. Welke studies zijn nodig om meer informatie te verkrijgen over de risico's van het geneesmiddel?
3. Wat is nodig om de risico's voor de patiënt te beperken?

Risicomanagementplannen worden bijgewerkt tijdens de levenscyclus van het geneesmiddel: naarmate de kennis groeit na verloop van tijd, daalt het aantal mogelijke risico's en de ontbrekende informatie.

4.7. Het beperken van het risico

Uiteraard is de beste manier voor het beperken van een risico, het voorkomen dat het ooit optreedt maar dit is niet altijd mogelijk. Soms is het beperken van het risico gericht op het verminderen van hoe vaak iets optreedt. Beperken van het risico kan ook gaan over het verminderen van de gevolgen van het risico wanneer het optreedt.

Zo zal bijvoorbeeld het voorzichtig rijden het risico op een ongeval verminderen. Niet alle ongevallen kunnen echter worden voorkomen. Het dragen van een veiligheidsgordel zal het risico op ernstige verwondingen verminderen in geval van een ongeval. Voorzichtig rijden en het dragen van een veiligheidsgordel zijn beiden vormen van risicobeperking.

4.8. Het publiceren van de samenvatting van het risicomanagementplan

Artsen zullen aan een patiënt suggereren dat hij of zij voordeel zou hebben bij een behandeling met een geneesmiddel maar uiteindelijk is het aan de patiënt om te beslissen over het al dan niet nemen van het geneesmiddel. Soms is meer dan één type geneesmiddel beschikbaar, elk met zijn eigen voordelen en risico's. Om een geïnformeerde keuze te kunnen maken, moeten patiënten informatie over de geneesmiddelen hebben zodat zij kunnen kiezen over het al dan niet nemen van een bepaald geneesmiddel.

De arts geeft informatie aan de patiënt en ook de bijsluiter, die teruggevonden kan worden in de verpakkingen van geneesmiddelen en op de website van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg), zal bovendien informatie verschaffen over de mogelijke bijwerkingen die kunnen optreden (geïdentificeerde risico's) en welke voorzorgen de patiënten moeten nemen om het geneesmiddel veilig te gebruiken. Het risicomanagementplan geeft echter bijkomende informatie over de mogelijke risico's en ook de aspecten waarvoor nog niet genoeg informatie is. Het geeft ook de details weer over hoe het bedrijf een antwoord gaat vinden op de belangrijkste vragen en wat er wordt gedaan om de risico's voor patiënten te beperken. De samenvatting van het risicomanagementplan zal in de toekomst gepubliceerd worden op de websites van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA = European Medicines Agency) en de nationale bevoegde autoriteiten.

4.9. Reden waarom alleen de samenvatting en niet het hele risicomanagementplan wordt gepubliceerd

Risicomanagementplannen zijn dikwijls meer dan 100 bladzijden en soms meer dan 1000 bladzijden lang. Veel van de informatie is reeds weergegeven in het (Europees) Publiek Evaluatierapport (EPAR = European Public Assessment Report), dat veel details weergeeft met betrekking tot evidentie over veiligheid en werkzaamheid, verstrekt door de autoriteiten die verantwoordelijk zijn voor de goedkeuring van het geneesmiddel.

4.10. Het risicomanagementplan bevat ook informatie omtrent de werkzaamheid van het geneesmiddel

Veel informatie voor patiënten concentreert zich op de risico's van het geneesmiddel zonder uit te leggen wat de baten/voordelen zijn en wat er zou gebeuren als de patiënt niet wordt behandeld. Om een geïnformeerde keuze te maken over het al dan niet nemen van een geneesmiddel (zie boven), moet men weten welke voordelen mogen worden verwacht en welke risico's men zou kunnen nemen.

We weten ook dat klinische studies niet altijd weergeven wat er gebeurt in het echte leven. Of een geneesmiddel werkt of niet is veel makkelijker te meten in studies dan veiligheid. Het is echter nog steeds onder "ideale" omstandigheden. Een bepaald geneesmiddel moet bijvoorbeeld nuchter ingenomen worden om het meest doeltreffend te werken. In het echte leven vergeten mensen dit soms of hebben ze een drukke levensstijl waardoor ze geen regelmatige maaltijden nemen. Soms kan daarom het voordeel gezien in een klinische studie niet altijd hetzelfde zijn wanneer het geneesmiddel gebruikt wordt in het echte leven. Er zijn soms ook vragen over hoe lang de voordelen aanhouden – moeten sommige patiënten een levenslange behandeling krijgen of kan de patiënt veilig de medicatie stoppen na een bepaalde periode? De recente Europese regelgeving maakt het nu mogelijk aan de autoriteiten (verantwoordelijk voor het goedkeuren van geneesmiddelen) om in bepaalde omstandigheden aan bedrijven te vragen om studies uit te voeren die deze werkzaamheidsvragen bekijken (PAES = Post-Authorisation Efficacy Studies). Daarom kan het risicomanagementplan soms informatie bevatten over de studies die nodig zijn om vragen over de werkzaamheid te beantwoorden.

Contact: vig@fagg.be