

# **Geneesmiddelenbewaking (farmacovigilantie): het volgen in de tijd (monitoren) van de veiligheid van geneesmiddelen**

## **Inleiding**

Geneesmiddelenbewaking (farmacovigilantie) is het volgen in de tijd (monitoren) van het gebruik van geneesmiddelen op negatieve uitkomsten of 'bijwerkingen'. Een formelere definitie luidt: 'de wetenschap en praktijk met betrekking tot het opsporen van, beoordelen van, inzicht verkrijgen in en voorkomen van bijwerkingen of een ander probleem dat is gerelateerd aan het geneesmiddel.' De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) stelde haar programma voor internationale geneesmiddelenmonitoring (Programme for International Drug Monitoring) op in reactie op de thalidomide-ramp die in 1961 aan het licht kwam. Dit markeerde het begin van internationale geneesmiddelenbewaking.

De firma die de handelsvergunning voor een geneesmiddel bezit, de handelsvergunninghouder, heeft de wettelijke plicht om doorlopend gegevens te verzamelen en geneesmiddelenbewaking te garanderen. Gegevens moeten binnen gedefinieerde tijdslijnen aan de autoriteiten worden overgedragen en eventuele nieuwe zorgen over de baten-risicobalans moeten onmiddellijk onder hun aandacht worden gebracht. Zo nodig kunnen de autoriteiten vragen om verder onderzoek, waaronder formele studies. Voor het bijwerken van de productinformatie en het invoeren van andere veiligheidsmaatregelen bestaan regelgevende procedures.

# Basale kenmerken van geneesmiddelenbewaking: Doelen en bereik

Activiteiten op het gebied van geneesmiddelenbewaking richten zich op:

- verbetering van de patiëntenzorg en veiligheid in relatie tot het gebruik van geneesmiddelen en de uitvoering van alle medische ingrepen,
- verbetering van de volksgezondheid en veiligheid in relatie tot het gebruik van geneesmiddelen,
- bijdrage aan de beoordeling van voordelen, schade, effectiviteit en risico van geneesmiddelen **en**
- bevordering van kennis, voorlichting en klinische training op het gebied van geneesmiddelenbewaking.

Het bereik van activiteiten op het gebied van geneesmiddelenbewaking omvat:

- kleinmoleculaire geneesmiddelen, doorgaans afkomstig van chemische synthese
- kruidengeneesmiddelen en voedingssupplementen
- traditionele en complementaire geneesmiddelen
- bloedproducten
- 'biologicals' (geneesmiddelen afkomstig van een biologische bron of levende cellen, zoals antigenen of vaccins)
- medische hulpmiddelen
- Substandaard geneesmiddelen en vervalste geneesmiddelen

## Baten- risicobalans

Geneesmiddelen kunnen onbedoeld schade toebrengen aan het lichaam. Deze effecten, genaamd bijwerkingen, vormen de risico's van geneesmiddelen (zie de rubriek 'Ongewenste

voorvallen' hieronder). Tegen de tijd dat een nieuw geneesmiddel een handelsvergunning krijgt, is het geneesmiddel getest en kon uit de gegevens de conclusie worden getrokken dat de voordelen van het geneesmiddel opwegen tegen de risico's ervan ('pre-marketing' status). Zodra aan het geneesmiddel echter een handelsvergunning is toegekend ('post-marketing' status), wordt het geneesmiddel gebruikt binnen een normale gezondheidszorgsetting voor een groot aantal patiënten. Deze patiënten kunnen verschillen van de onderzoekspopulatie (die op grond van gedefinieerde criteria werd geselecteerd), bijvoorbeeld wat betreft de leeftijd of de aanwezigheid van andere ziekten. Bovendien kunnen zeldzame bijwerkingen pas duidelijk worden tijdens perioden van langduriger gebruik dan de beperkte duur van klinische onderzoeken. Het is daarom belangrijk eventuele nieuwe of veranderende risico's van een geneesmiddel zo snel mogelijk vast te stellen en maatregelen te nemen om risico's te beperken en een veilig en effectief gebruik te bevorderen.

## **Bijwerkingen**

Een bijwerking ('adverse event', AE) is elke nadelige of schadelijke medische gebeurtenis bij een patiënt die met een geneesmiddel wordt behandeld, ongeacht of de bijwerking wel of niet als gerelateerd aan dat middel wordt beschouwd. Een bijwerking hoeft niet per se een oorzakelijk verband met de behandeling te hebben. Enkele voorbeelden van bijwerkingen zijn:

- vermoede wisselwerkingen met andere geneesmiddelen (geneesmiddelinteracties),
- geneesmiddelenmisbruik,
- medicatiefouten (zoals te veel van het geneesmiddel innemen),
- producttechnische klachten,
- bijwerkingen door overdosering,
- uitblijven van het verwachte geneesmiddeleffect,

- verergering van de ziekte na het gebruik van een middel **en**
- geboorteafwijkingen en andere bijwerkingen na gebruik van het middel tijdens de zwangerschap.

Een ernstige bijwerking ('serious adverse event', SAE) betreft:

- overlijden,
- een direct levensbedreigende bijwerking,
- ziekenhuisopname of langere ziekenhuisopname,
- aanzienlijke of blijvende invaliditeit,
- aangeboren afwijking **of**
- elke belangrijke medische gebeurtenis die de patiënt in gevaar kan brengen of die mogelijk ingrepen vereist om een van de bovengenoemde uitkomsten te voorkomen.

## **Periodieke veiligheidsrapportages ('Periodic Safety Update Reports', PSUR's)**

Periodieke veiligheidsrapportages (PSUR's) zijn documenten voor de geneesmiddelenbewaking en zijn bedoeld om een beoordeling te geven van de baten-risicobalans van een geneesmiddel. PSUR's moeten na de toelating op de markt op vastgestelde tijdpunten door een handelsvergunninghouder worden overgelegd. Ze presenteren een veelomvattende, beknopte en kritische analyse van de baten-risicobalans van een geneesmiddel, waarbij rekening wordt gehouden met eventuele nieuwe of tijdens het gebruik opkomende veiligheidsinformatie in de context van de algehele cumulatieve informatie over het geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) houdt een lijst bij met Europese referentiedata (EURD-lijst) en de frequentie voor de indiening van PSUR's voor werkzame stoffen in geneesmiddelen in de EU. Het EMA voert zogenaamde 'enkele beoordelingen' (single assessments) uit van gerelateerde PSUR's voor geneesmiddelen met dezelfde werkzame stoffen of

combinaties van werkzame stoffen.

## **‘Development Safety Update Reports’ (DSUR’s)**

‘Development Safety Update Reports’ (DSUR’s) zijn documenten bedoeld als algemene standaard voor periodieke veiligheidsrapportages over geneesmiddelen die nog in ontwikkeling zijn (waaronder geneesmiddelen die al op de markt zijn gebracht maar nog verder worden onderzocht). Het belangrijkste doel van deze veiligheidsrapportages is het geven van een uitgebreid(e), jaarlijks(e) overzicht en beoordeling van relevante onderzoeksinformatie verzameld tijdens de rapportageperiode, om de bevoegde instanties ervan te verzekeren dat de sponsors het zich ontwikkelende veiligheidsprofiel van de onderzochte geneesmiddelen adequaat monitoren en beoordelen. Ook is het belangrijk dat bevoegde instanties en andere belanghebbende partijen (zoals ethische commissies) worden geïnformeerd over de resultaten van dergelijke analyses en dat zij op de hoogte worden gebracht van acties die worden voorgesteld of uitgevoerd om veiligheidskwesties aan te pakken.

## **‘Post-authorisation efficacy studies’ (PAES’s), veiligheids- en werkzaamheidsonderzoeken die worden uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning**

Hoewel bij geneesmiddelenbewaking de nadruk ligt op de veiligheid van het geneesmiddel, kunnen nieuw beschikbare productinformatie, of nieuwe signalen inzake geneesmiddelenbewaking een potentiële invloed hebben op de algehele beoordeling van het geneesmiddel en meer in het

bijzonder op de baten-risicobalans ervan. Volgens de overwegingen van de nieuwe wetgeving inzake geneesmiddelenbewaking kunnen 'post-authorisation efficacy studies' (PAES's) en 'post-authorisation safety studies' (PASS's) gericht zijn op het verzamelen van gegevens voor de beoordeling van werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen voor menselijk gebruik in de dagelijkse medische praktijk.

PAES's kunnen noodzakelijk zijn als er ten tijde van de initiële handelsvergunning zorgen zijn met betrekking tot aspecten van de werkzaamheid van het geneesmiddel die alleen kunnen worden weggenomen nadat het geneesmiddel op de markt is gebracht. PAES's kunnen ook vereist zijn als kennis omtrent de ziekte of de klinische methodologie aangeeft dat eerdere werkzaamheidsbeoordelingen mogelijk aanzienlijk moeten worden herzien. PAES's zijn bedoeld om de bevoegde autoriteiten en de handelsvergunninghouder te voorzien van de informatie die nodig is om het initiële bewijs aan te vullen of om te verifiëren of de handelsvergunning moet worden gehandhaafd zoals verleend, gewijzigd of zelfs ingetrokken op grond van de nieuwe gegevens afkomstig van deze studies.

## **'Post-authorisation safety studies' (PASS's), studies naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning**

Een 'post-authorisation safety study' (PASS) wordt gedefinieerd als een onderzoek in samenhang met een goedgekeurd geneesmiddel dat wordt uitgevoerd met als doel vaststelling, karakterisering of kwantificering van een

veiligheidsgevaar, bevestiging van het veiligheidsprofiel van het geneesmiddel of meting van de effectiviteit van maatregelen op het gebied van risicomanagement. Een PASS kan vrijwillig door een handelsvergunninghouder worden gestart, uitgevoerd of gefinancierd maar ook voortvloeien uit een verplichting opgelegd door een bevoegde autoriteit.

## Hoorzittingen

Een hoorzitting is een forum waarvoor het publiek wordt uitgenodigd zijn standpunten kenbaar te maken aan de hand van een vooraf vastgestelde reeks vragen, over kwesties gerelateerd aan de veiligheid van een specifiek geneesmiddel, medicamenteuze stof of therapeutische klasse, waarbij ook de therapeutische effecten van deze middelen in aanmerking worden genomen.

Hoorzittingen geven het 'Pharmacovigilance Risk Assessment Committee' (PRAC) – het comité voor geneesmiddelenbewaking van het EMA dat verantwoordelijk is voor de beoordeling en monitoring van veiligheidskwesties voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik – de gelegenheid te vernemen wat het publiek vindt en rekening te houden met die standpunten bij hun meningsvorming. Dit is met name van toepassing wanneer opties voor regelgevende acties en activiteiten op het gebied van risicomanagement moeten worden beoordeeld binnen een bredere context van de volksgezondheid. Hoorzittingen kunnen diverse elementen toevoegen aan het debat.

Het primaire doel van een hoorzitting is om kennis te nemen van opvattingen over de aanvaardbaarheid van risico's gerelateerd aan het geneesmiddel/farmaceutische bestanddeel/de klasse van de betreffende geneesmiddelen, en in het bijzonder in relatie tot de therapeutische effecten van het geneesmiddel en eventuele beschikbare therapeutische alternatieven. Hoorzittingen hebben ook als doel om te vragen naar suggesties en aanbevelingen over de haalbaarheid en aanvaardbaarheid van

risicobeperkende en -minimaliserende activiteiten.

Hoorzittingen zijn voor iedereen toegankelijk. Het PRAC kan proactief vertegenwoordigers uitnodigen van patiënten, consumenten, professionele zorgverleners of onderzoekers met specifieke expertise in relatie tot het (de) betreffende geneesmiddel(en). Ook de handelsvergunninghouders krijgen de gelegenheid hun standpunt(en) te presenteren aan de deelnemers van de hoorzitting.

## **Overige informatiebronnen**

- World Health Organization (2002). *The importance of pharmacovigilance: Safety monitoring of medicinal products*. Geneva: World Health Organization. Geraadpleegd op 14 september 2015 op <https://www.who.int/publications/i/item/10665-42493>

## **Bijlagen**

A2-5.20-v1.2