

# **Pharmakovigilanz: Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln**

## **Einleitung**

Pharmakovigilanz (PV) ist die Überwachung von Arzneimitteln auf negative Wirkungen, die so genannten „unerwünschten Ereignisse“. Eine etwas offiziellere Definition ist „wissenschaftliche und andere Aktivitäten zur Entdeckung und Beurteilung sowie zum Verständnis und zur Vorbeugung von unerwünschten Wirkungen oder anderen Problemen in Verbindung mit Arzneimitteln“. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) initiierte ihr Internationales Arzneimittelkontrollprogramm als Reaktion auf den Contergan-Skandal, der 1961 öffentlich wurde. Dies war der Beginn der internationalen Pharmakovigilanz.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels, kurz MAH (Marketing Authorisation Holder), ist gesetzlich dazu verpflichtet, stetig Daten zu erfassen und die Pharmakovigilanz zu gewährleisten. Es müssen nach festgelegten Zeitplänen Daten an die Behörden übermittelt werden. Im Falle auftretender Probleme mit der Nutzen-Risiko-Bilanz muss sofort Meldung gemacht werden. Falls nötig, können die Behörden weitere Untersuchungen anordnen, auch formelle Studien. Für die Aktualisierung von Arzneimittelinformationen und die Einleitung anderer Sicherheitsmaßnahmen gibt es gesetzliche Richtlinien.

## **Grundlagen der Pharmakovigilanz:**

# Zielsetzungen und Umfang

Zielsetzung von Pharmakovigilanz-Aktivitäten:

- Verbesserung der Patientenversorgung bezüglich der Anwendung von Arzneimitteln und generell von medizinischen Behandlungen,
- Verbesserung der öffentlichen Gesundheit bezüglich der Anwendung von Arzneimitteln,
- Beitrag zur Einschätzung von Nutzen, Schaden, Wirksamkeit und Risiken von Arzneimitteln **und**
- Förderung von Informationen, Bildung und klinischer Schulung zur Pharmakovigilanz.

Umfang von Pharmakovigilanz-Aktivitäten:

- Kleinmolekulige Arzneimittel, im Allgemeinen Produkte chemischer Synthese
- Pflanzliche Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel
- Naturheilmittel und alternative Medizin
- Blutprodukte
- Biologika (Arzneimittel biologischen Ursprungs oder aus lebenden Zellen, beispielsweise Antigene oder Impfstoffe)
- Medizinprodukte
- Arzneimittelfälschungen und minderwertige Arzneimittel

## Nutzen-Risiko-Bilanz

Arzneimittel können auch unbeabsichtigte, schädliche Wirkungen auf den Körper haben. Diese so genannten Nebenwirkungen oder unerwünschten Ereignisse stellen die Risiken eines Arzneimittels dar (siehe den folgenden Abschnitt „Unerwünschte Ereignisse“). Wenn ein neues Arzneimittel die Marktzulassung erhält, hat es bereits etliche Tests hinter sich, aus deren Daten der Schluss gezogen wurde, dass die Vorteile des Arzneimittels seine Risiken überwiegen (Pre-Marketing-Phase).

Nach der Marktzulassung (Post-Marketing-Phase) wird es im medizinischen Alltag bei vielen Patienten angewendet, von denen manche möglicherweise andere Voraussetzungen, zum Beispiel ein anderes Alter oder zusätzliche Erkrankungen, als die Studienteilnehmer haben, die nach engen Kriterien ausgewählt wurden. Außerdem treten seltenere Nebenwirkungen möglicherweise erst nach einer längeren Anwendungsdauer auf, die in klinischen Studien nicht erreicht werden konnte. Es ist daher wichtig, jedes neue oder veränderte Risiko eines Arzneimittels so schnell wie möglich zu erkennen und Maßnahmen zu treffen, mit denen Risiken gemindert und die sichere und wirksame Anwendung gewährleistet werden können.

## Unerwünschte Ereignisse

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist ein negatives oder schädliches medizinisches Ereignis bei einem Patienten, der mit einem Arzneimittel behandelt wird, unabhängig davon, ob das UE mit dem Arzneimittel in Verbindung gebracht wird oder nicht. Ein UE steht nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung. Einige Beispiele für UEs:

- Vermutete Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln,
- Arzneimittelmissbrauch,
- Medikationsfehler (zum Beispiel die Einnahme einer zu hohen Dosis),
- technische Beanstandungen des Produkts,
- Ereignisse nach Überdosierung,
- Ausbleiben der erwarteten Wirkung,
- Verschlimmerung der Krankheit nach der Anwendung des Produkts **und**
- Geburtsfehler und andere Vorfälle nach der Anwendung des Arzneimittels in der Schwangerschaft.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind:

- Tod,
- ein unmittelbar lebensbedrohliches Ereignis,

- Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts,
- erhebliche oder dauerhafte Behinderung,
- Geburtsfehler oder kongenitale Anomalie **oder**
- ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährdet oder Maßnahmen zur Vermeidung eines der genannten Vorfälle erforderlich macht.

## **Regelmäßige aktualisierte Sicherheitsberichte (PSURs)**

Regelmäßige aktualisierte Sicherheitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSURs) sind Dokumente der Pharmakovigilanz, die der Bewertung der Nutzen-Risiko-Bilanz eines Arzneimittels dienen. PSURs müssen vom MAH zu festgelegten Zeitpunkten nach der Erteilung der Zulassung vorgelegt werden. Dazu gehört die umfassende, präzise und kritische Analyse der Nutzen-Risiko-Bilanz eines Arzneimittels, bei der aktuelle oder neu hinzukommende Informationen im Lichte der weltweit gesammelten Erkenntnisse über das Arzneimittel ausgewertet werden müssen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) führt eine Liste von EU-Bezugszeitpunkten (EURDs) und Häufigkeiten der Vorlage von PSURs für Wirkstoffe von Arzneimitteln in der EU. Die EMA beurteilt Arzneimittel mit denselben Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen in einmaligen Beurteilungen mehrerer PSURs.

## **Development Safety Update Reports (DSURs)**

Development Safety Update Reports (DSURs, regelmäßige Sicherheitsberichte aus der Entwicklung) sollen nach einem bestimmten Standard regelmäßig über Arzneimittel vorgelegt werden, die sich noch in der Entwicklung befinden (auch über bereits am Markt befindliche Arzneimittel, die noch weiter

untersucht werden). Das Hauptziel hierbei ist eine umfassende, jährliche Prüfung und Auswertung einschlägiger Studiendaten aus dem zurückliegenden Berichtszeitraum, mit der der Sponsor den Behörden nachweist, dass er das Sicherheitsprofil des betreffenden Arzneimittels korrekt überwacht und auswertet. Ebenfalls wichtig ist es, die Behörden und andere Interessengruppen (beispielsweise Ethik-Kommissionen) über die Ergebnisse dieser Analysen zu informieren und sie über Maßnahmen zu benachrichtigen, die im Falle von Sicherheitsproblemen vorgeschlagen oder getroffen werden.

## **Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung (PAES)**

Obwohl die Pharmakovigilanz hauptsächlich mit der Sicherheit eines Arzneimittels befasst ist, können neu hinzugekommene Informationen oder Pharmakovigilanz-Signale auch Auswirkungen auf die allgemeine Beurteilung des Arzneimittels, insbesondere auf die Nutzen-Risiko-Bilanz, haben. Gemäß den Bestimmungen in neuen Pharmakovigilanzvorschriften können Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung (Post-Authorisation Efficacy Studies, PAES) und Sicherheitsstudien nach der Zulassung (Post-Authorisation Safety Studies, PASS) verlangt werden, in denen Daten zur Beurteilung der Wirksamkeit oder Sicherheit von Arzneimitteln für Menschen im medizinischen Alltag gesammelt werden.

PAES können gefordert werden, wenn zum Zeitpunkt der Marktzulassung Unklarheiten über die Wirksamkeit des Arzneimittels vorliegen, die erst nach der Einführung des Arzneimittels beseitigt werden können. PAES können auch dann gefordert werden, wenn das Verständnis der Krankheit oder die klinische Methodik nahelegen, dass frühere Wirksamkeitsbewertungen erheblich überarbeitet werden müssen. Mit PAES sollen Informationen beschafft werden, mit denen die zuständigen Behörden und der MAH in der Lage sind, entweder die ursprüngliche Datenlage zu vertiefen oder zu überprüfen,

ob die Marktzulassung aufgrund der neuen Datenlage bestehen bleiben kann oder geändert oder gar widerrufen werden muss.

## **Sicherheitsstudien nach der Zulassung (PASS)**

Eine Sicherheitsstudie nach der Zulassung (PASS) ist definiert als Studie im Zusammenhang mit einem zugelassenen Arzneimittel mit dem Ziel, eine Gesundheitsgefahr festzustellen, qualitativ oder quantitativ zu beschreiben, das Sicherheitsprofil des Arzneimittels zu bestätigen oder die Wirksamkeit von Risikobewältigungsmaßnahmen zu messen. Eine PASS kann vom MAH freiwillig oder nach Aufforderung durch eine zuständige Behörde eingeleitet, durchgeführt oder finanziert werden.

## **Öffentliche Anhörungen**

Eine öffentliche Anhörung ist ein Forum, in dem die Öffentlichkeit anhand eines vorbereiteten Fragenkatalogs ihre Ansichten zu Fragen der Sicherheit eines bestimmten Arzneimittels, eines Wirkstoffs oder einer Arzneimittelgruppe im Vergleich zu seinen bzw. ihren therapeutischen Wirkungen darlegen kann.

In öffentlichen Anhörungen hat der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) – das EMA-Gremium für die Beurteilung und Überwachung der Sicherheitsaspekte von Arzneimitteln für Menschen – die Gelegenheit, die öffentliche Meinung zu hören und in seinen Stellungnahmen zu berücksichtigen. Dies gilt insbesondere dann, wenn für behördliche Anordnungen und Risikobewältigungsmaßnahmen ein größerer Zusammenhang hinsichtlich der öffentlichen Gesundheit berücksichtigt werden muss. Öffentliche Anhörungen können die Diskussion um verschiedene Elemente bereichern.

Hauptzweck einer öffentlichen Anhörung ist das Einholen von

Meinungen über die Tragbarkeit von Risiken im Zusammenhang mit dem jeweiligen Arzneimittel oder Wirkstoff oder der Arzneimittelgruppe, insbesondere im Vergleich zu seinen bzw. ihren therapeutischen Wirkungen und den verfügbaren therapeutischen Alternativen. Auch Anregungen und Empfehlungen zur Machbarkeit und Akzeptanz von Risikobewältigung und -minimierung sollen erfasst werden.

Öffentliche Anhörungen sind für alle Personen offen. Der PRAC kann proaktiv Mitglieder von Patienten- oder Verbraucherorganisationen oder Vertreter medizinischer Berufs- oder Forschungsverbände einladen, die Fachwissen über die betreffenden Arzneimittel besitzen. Auch die MAHs haben die Gelegenheit, den Teilnehmern der öffentlichen Anhörung ihre Ansichten darzulegen.

## Weitergehende Informationen

- Weltgesundheitsorganisation (2002). *The importance of pharmacovigilance: Safety monitoring of medicinal products*. Genf: Weltgesundheitsorganisation. <https://www.who.int/publications/i/item/10665-42493> (Stand: 14. September 2015)

## Anlagen

- Einführung in die Pharmakovigilanz: Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln  
Size: 387,055 bytes, Format: .pptx  
Diese Präsentation ist eine Einführung in das Thema Pharmakovigilanz: Sie erläutert die Begriffe „Pharmakovigilanz“ und „unerwünschtes Ereignis“ sowie die Ziele und die Geschichte der Pharmakovigilanz.

- Aspekte der Pharmakovigilanz: Development Safety Update Report (DSUR)  
Size: 380,749 bytes, Format: .pptx  
Informationen zu Definition, Zielen und Umfang von Development Safety Update Reports (DSURs).
  
- Aspekte der Pharmakovigilanz: Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung (PAES)  
Size: 397,907 bytes, Format: .pptx  
Informationen zu Definition, Zielen und Umfang von Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung (PAES).
  
- Aspekte der Pharmakovigilanz: Öffentliche Anhörungen  
Size: 444,767 bytes, Format: .pptx  
Informationen zu den Zielen und Entscheidungsprozessen, die öffentlichen Anhörungen zugrunde liegen, und darüber, wie man an ihnen teilnehmen und sich beteiligen kann.