



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30 januari 2017

Inspecties, bewaking van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en comités
EMA/749446/2016 Herziening 1*

Gids voor het interpreteren van spontane meldingen van vermoedelijke bijwerkingen van geneesmiddelen

Overeenstemming door het businessteam geneesmiddelenbewaking	november 2016
Goedkeuring door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking.	12 januari 2017
Ter informatie voorgelegd aan de EU-groep van toezichthouders geneesmiddelenbewaking	30 januari 2017

**NB: aanpassing van de bestaande gids voor het interpreteren van gegevens over bijwerkingen die aan adrreports.eu (het portaal bedoeld om het publiek toegang te geven tot EudraVigilance-gegevens) zal worden toegevoegd in het kader van het beschikbaar komen van de verbeterde website eind 2017.*



1. Inleiding

Dit document biedt een leidraad voor het interpreteren van informatie over spontane meldingen van vermoedelijke bijwerkingen van geneesmiddelen. Het biedt ook een overzicht van de geneesmiddelenbewakingssystemen die momenteel in gebruik zijn om de veiligheid van geneesmiddelen te controleren.

2. Definitie van bijwerking

Een ongewenste bijwerking is een reactie op een geneesmiddel die schadelijk en onbedoeld is [1]. Hiervoor wordt meestal de term "bijwerking" gebruikt. Een ongewenst voorval daarentegen wordt al dan niet veroorzaakt door een geneesmiddel.

3. Belangrijke overwegingen

- De melding van gevallen van vermoedelijke bijwerkingen bij individuele patiënten is een fundamenteel proces ter ondersteuning van de geneesmiddelenbewaking.
- Spontane meldingen vormen een belangrijk mechanisme voor professionele zorgverleners en consumenten om vermoedelijke bijwerkingen te melden bij regelgevende instanties inzake geneesmiddelen of farmaceutische bedrijven. Deze meldingen kunnen signalen van potentiële veiligheidskwesties genereren maar zijn op zichzelf zelden voldoende om te bevestigen dat een bepaalde bijwerking bij een patiënt is veroorzaakt door een specifiek geneesmiddel.
- Het feit dat een vermoedelijke bijwerking werd gemeld betekent niet automatisch dat het geneesmiddel het waargenomen effect heeft veroorzaakt, aangezien dit ook veroorzaakt kan zijn door de behandelde ziekte, een nieuwe ziekte die bij de patiënt is opgetreden of door een ander geneesmiddel dat de patiënt gebruikt.
- Een enkele melding van een geval moet worden gezien als een stukje van een legpuzzel waarbij meestal verdere gegevens nodig zijn om een volledig beeld te krijgen, zoals gegevens van wereldwijde spontane meldingen van gevallen, klinische proeven en epidemiologische onderzoeken. De beoordeling en interpretatie van de causaliteit van meldingen vindt derhalve plaats in de context van alle relevante gegevens die beschikbaar zijn.
- Het aantal meldingen van vermoedelijke bijwerkingen is op zich niet voldoende om te kunnen beoordelen of het waarschijnlijk is dat de reactie door een bepaald geneesmiddel werd veroorzaakt. Er moet rekening worden gehouden met andere factoren, zoals de achtergrondincidentie van de vermoedelijke bijwerking, de mate waarin en de omstandigheden waaronder het geneesmiddel wordt gebruikt, de aard van de reactie en de bewustwording onder de bevolking. Deze informatie moet bij het interpreteren van aantallen meldingen in aanmerking worden genomen om misleidende conclusies met betrekking tot de veiligheidsprofielen van geneesmiddelen te vermijden.

4. Toezicht op de veiligheid van geneesmiddelen

Geen enkel geneesmiddel of vaccin is volledig zonder risico. Alle geneesmiddelen worden goedgekeurd op basis van het gegeven dat het waarschijnlijke voordeel groter is dan het potentiële risico. Voordat een vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend, worden gegevens van tijdens de ontwikkeling van het geneesmiddel uitgevoerde klinische proeven beoordeeld. Mogelijk komen bijwerkingen die zelden of pas na lange tijd optreden, echter pas aan het licht als het middel al door een bredere populatie wordt gebruikt. Bovendien kunnen de voordelen en risico's van een geneesmiddel dat in de gewone gezondheidszorg wordt gebruikt bij patiënten die mogelijk meer dan één ziekte hebben of meerdere behandelingen krijgen, doorgaans pas na de goedkeuring worden onderzocht.

Nadat een geneesmiddel in de handel is gebracht, vereist het gebruik ervan door een bredere populatie derhalve voortdurende bewaking. De beoordeling van de baten-risicoverhouding van een geneesmiddel kan na verloop van tijd veranderen door de toegenomen kennis die werd verworven tijdens het gebruik ervan door grote aantallen mensen en de beschikbaarheid van nieuwe therapeutische alternatieven. De bewaking van de veiligheid van geneesmiddelen wordt aangeduid als farmacovigilantie of geneesmiddelenbewaking, en is door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) gedefinieerd als de wetenschap en de activiteiten met betrekking tot de opsporing, beoordeling, kennis en preventie van bijwerkingen of andere mogelijke geneesmiddelgerelateerde problemen [2].

5. Melding van vermoedelijke bijwerkingen

De melding van gevallen van vermoedelijke bijwerkingen bij individuele patiënten is een fundamenteel proces ter ondersteuning van de geneesmiddelenbewaking. Deze spontane meldingen worden in gang gezet door een vermoeden van een professionele zorgverlener of een patiënt dat waargenomen tekenen en symptomen veroorzaakt worden door een geneesmiddel. Bevoegde instanties in de lidstaten moedigen professionele zorgverleners aan hun vermoedens en waarnemingen van bijwerkingen van geneesmiddelen te melden via de nationale meldsystemen.

In de informatie in de bijsluiter wordt patiënten ook gevraagd bij negatieve ervaringen in verband met hun behandeling contact op te nemen met hun professionele zorgverlener. Verder biedt de wetgeving inzake geneesmiddelenbewaking uit 2010 een basis voor de vorming van meldsystemen voor patiënten, verzorgers en consumenten in de hele Europese Unie (EU). Meldingen van vermoedelijke bijwerkingen door patiënten bieden toegevoegde waarde voor de geneesmiddelenbewaking en leveren bruikbare informatie op over het effect van deze bijwerkingen op het leven van de patiënten. Deze meldingen zijn ook een waardevolle bron voor de opsporing van potentiële veiligheidssignalen.

Dankzij de huidige nationale meldsystemen worden gemelde gevallen onder de aandacht gebracht van de bevoegde instantie en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (d.w.z. het bedrijf dat het geneesmiddel in de handel brengt); vandaaruit worden de gevallen verzonden naar EudraVigilance.

Het belangrijkste zijn de spontane meldingen van **ernstige** of **voorheen onbekende** vermoedelijke bijwerkingen. Een bijwerking wordt ernstig geacht indien deze

- levensbedreigend is of een fatale uitkomst heeft;
- tot ziekenhuisopname of tot een langer verblijf in het ziekenhuis leidt;
- tot aanhoudende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid leidt; of
- een congenitale afwijking/geboortefwijking is.

Daarnaast zijn er andere belangrijke medische gebeurtenissen die misschien niet onmiddellijk levensbedreigend zijn of de dood of ziekenhuisopname tot gevolg hebben maar die de patiënt wel in gevaar kunnen brengen of die interventie (behandeling) noodzakelijk maken teneinde een van de andere bovengenoemde uitkomsten te voorkomen. Voorbeelden van dergelijke gebeurtenissen zijn allergisch bronchospasme (een ernstig ademhalingsprobleem) dat behandeling op de afdeling spoedeisende hulp of thuis vereist, alsook toevallen/convulsies en ernstige bloeddyscrasie (bloedziekten) die niet tot ziekenhuisopname leiden. Belangrijke medische gebeurtenissen worden ook beschouwd als ernstige vermoedelijke bijwerkingen.

Spontane meldingen voor pas in de handel gebrachte geneesmiddelen zijn ook een prioriteit, gezien de beperkte ervaring met een dergelijk geneesmiddel.

6. Bronnen en beoordeling van veiligheidssignalen

Nieuwe informatie over een mogelijke risico wordt een signaal genoemd [3]. Signalen van voorheen onbekende bijwerkingen of veranderingen in de ernst, de kenmerken of de frequentie van bekende reacties kunnen afkomstig zijn van verschillende gegevensbronnen, waaronder spontane meldingen, klinische proeven en epidemiologische onderzoeken (met inbegrip van registeronderzoeken). Als een signaal eenmaal is vastgesteld, zijn onderzoeken nodig om het risico te weerleggen of te bevestigen en te kwantificeren. In deze onderzoeken wordt nagegaan of het waarschijnlijk is dat het geneesmiddel de bijwerking heeft veroorzaakt of aan het optreden ervan heeft bijgedragen, en wordt geprobeerd risicofactoren vast te stellen en de frequentie van het optreden van de bijwerking te bepalen. Bij de beoordeling van de signalen wordt rekening gehouden met mogelijke fouten tijdens het gebruik van het geneesmiddel of fabricagefouten.

7. Mogelijke regulerende maatregelen na beoordeling

Na de beoordeling van een veiligheidssignaal wordt door de bevoegde instanties een besluit genomen over de meest geschikte regulerende maatregel. Het besluit kan bestaan uit:

- een verzoek aan de vergunninghouder tot aanvullend onderzoek ter verkrijging van verder bewijs over de kwestie;
- een wijziging in de productinformatie¹ om het veilige gebruik van het product te bevorderen, bijvoorbeeld door toevoeging van waarschuwingen over tekenen en symptomen voor professionele zorgverleners en patiënten, wijziging van de dosisaanbevelingen of opname van nieuwe beperkingen over het gebruik van het geneesmiddel in een bepaalde patiëntenpopulatie;
- schorsing van de handelsvergunning voor een geneesmiddel zolang onderzoeken gaande zijn;
- herroeping van de handelsvergunning voor het geneesmiddel;
- de conclusie dat op dit moment geen verdere beoordeling of maatregelen noodzakelijk zijn (het veiligheidsrisico wordt gevolgd via de standaard geneesmiddelenbewaking).

Professionele zorgverleners, patiënten en het grote publiek worden, rekening houdend met de mate van urgentie, via de gevestigde kanalen en tijdslijnen geïnformeerd over de regulerende maatregelen. De gevestigde kanalen omvatten publicaties op websites, informatie bedoeld voor patiëntenorganisaties en medische beroepsorganisaties en de media, alsook direct mail naar professionele zorgverleners.

¹ De productinformatie bestaat uit de naam van het geneesmiddel, de samenvatting van de productkenmerken, de bijsluiter voor de patiënt en het etiket op de verpakking.

8. Toegang van het publiek tot meldingen van gevallen

De meldsystemen op nationaal en EU-niveau voldoen aan de wetgeving inzake gegevensbescherming; de gegevens in de databases van de nationale bevoegde instanties en EudraVigilance worden derhalve op passende wijze geanonimiseerd en zijn niet volledig toegankelijk voor het publiek. EudraVigilance [4] is een database die wordt bijgehouden door het Europees Geneesmiddelenbureau in samenwerking met de nationale bevoegde instanties in de EU, en waarin vermoedelijke bijwerkingen die binnen de EU worden gemeld alsook meldingen van buiten de EU worden verzameld. Deze meldingen worden in overeenstemming met de EU-wetgeving door vergunninghouders ingediend. In het geldende EudraVigilance-toegangsbeleid is geregeld dat de toegang van het publiek tot deze gegevens niet ten koste gaat van de privacy [5]. Het publiek heeft toegang via <http://www.adrreports.eu/>.

Geanonimiseerde meldingen of een melding inzake een reeks geanonimiseerde waargenomen gevallen worden door professionele zorgverleners soms ook gepubliceerd in de wetenschappelijke literatuur.

9. Nadere informatie

Gedetailleerde informatie over de maatregelen en processen ten aanzien van geneesmiddelenbewaking in de EU zijn te vinden in de goede praktijken op het gebied van geneesmiddelenbewaking (GVP)[6], met name GVP-module VI "Management and reporting of adverse reactions to medicinal products" (Beheer en rapportering van bijwerkingen van geneesmiddelen) en GVP-module IX "Signal Management" (Signaalbeheer).

10. Literatuur

[1] Artikel 1 van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik: *Publicatieblad van de Europese Unie*; PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67. Beschikbaar op: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

[2] Uppsala Monitoring Centre (UMC), het WHO-samenwerkingscentrum voor internationale geneesmiddelenbewaking. Lijst van in geneesmiddelenbewaking gebruikte termen. Beschikbaar op <http://www.who-umc.org/graphics/24729.pdf>

[3] CIOMS-werkgroep VIII. Praktische aspecten van signaaldetectie bij geneesmiddelenbewaking. Genève: Raad van internationale organisaties op het gebied van de medische wetenschappen; 2010.

[4] Europees Geneesmiddelenbureau. EudraVigilance. Beschikbaar op http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5

[5] Europees Geneesmiddelenbureau, toegang tot EudraVigilance-gegevens. Beschikbaar op http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390

[6] Goede praktijken op het gebied van geneesmiddelenbewaking. Beschikbaar op http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp