



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30. Januar 2017

Inspektionen, Pharmakovigilanz von Humanarzneimitteln und Ausschüsse  
EMA/749446/2016 Revision 1\*

## Anleitung zur Interpretation von spontanen Fallberichten über Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen

Vereinbarung durch das Pharmakovigilanz-Business Team	November 2016
Annahme durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz	12. Januar 2017
Zur Information für die EU Pharmacovigilance Oversight Group eingereicht	30. Januar 2017

*\*Hinweis: Aktualisierung der existierenden Anleitung zur Interpretation von Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die im EU-Portal „adreports.eu“ enthalten sind (d. h. öffentlicher Zugang zu EudraVigilance-Daten), aufgrund der Bereitstellung der optimierten Website Ende 2017.*



## 1. Einführung

Dieses Dokument enthält eine Anleitung zur Interpretation von Informationen zu spontan berichteten Verdachtsfällen von Arzneimittelnebenwirkungen. Es enthält außerdem eine Übersicht über die aktuellen Pharmakovigilanzsysteme, die zur Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln eingerichtet wurden.

## 2. Definition des Begriffs „Nebenwirkung“

Eine Nebenwirkung ist eine Reaktion auf ein Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist [1]. Dies wird häufig als „Nebenwirkung“ oder als „unerwünschte Wirkung“ bezeichnet, wohingegen ein unerwünschtes Ereignis nicht zwangsläufig von einem Arzneimittel verursacht werden muss.

## 3. Grundsätzliche Überlegungen

- Die Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen, die bei einzelnen Patienten beobachtet werden, ist ein fundamentaler Prozess und Grundpfeiler der Pharmakovigilanz.
- Die Spontanberichterstattung ist ein wichtiger Mechanismus für Angehörige der Heilberufe und Verbraucher, mit dem der Verdacht auf Nebenwirkungen Arzneimittelzulassungsbehörden oder pharmazeutischen Unternehmen mitgeteilt wird. Diese Berichte können Signale für potenzielle Sicherheitsprobleme erzeugen, reichen jedoch für sich genommen selten aus, um zu bestätigen, dass eine gewisse unerwünschte Wirkung bei einem Patienten durch ein bestimmtes Arzneimittel ausgelöst wurde.
- Die Tatsache, dass ein Verdacht auf Nebenwirkungen gemeldet wurde, bedeutet nicht zwangsläufig, dass das Arzneimittel die beobachtete Wirkung verursacht hat, da sie auch durch die behandelte Erkrankung, eine beim Patienten aufgetretene neue Erkrankung oder durch ein anderes vom Patienten eingenommenes Arzneimittel verursacht werden konnte.
- Ein einzelner Fallbericht sollte als Puzzleteil betrachtet werden, bei dem in der Regel weitere Daten benötigt werden, um das Bild zu vervollständigen. Dazu gehören z. B. Daten von weltweit eingegangenen spontanen Fallberichten, klinischen Studien und epidemiologischen Studien. Die Beurteilung einer Kausalität und die Interpretation von Fallberichten erfolgt daher unter Berücksichtigung aller verfügbaren relevanten Daten.
- Die Anzahl der gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen ist für sich genommen nicht ausreichend, um die Wahrscheinlichkeit zu beurteilen, dass die Reaktion durch ein bestimmtes Arzneimittel ausgelöst wurde. Es müssen weitere Faktoren berücksichtigt werden, wie z. B. die Hintergrundinzidenz der jeweiligen vermuteten Nebenwirkung, der Umfang und die Bedingungen der Anwendung des Arzneimittels, die Art der Reaktion sowie das öffentliche Bewusstsein. Diese Informationen sollten bei der Interpretation der Anzahlen von Fallberichten berücksichtigt werden, um irreführende Schlussfolgerungen hinsichtlich der Sicherheitsprofile von Arzneimitteln zu vermeiden.

## 4. Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln

Kein Arzneimittel oder Impfstoff ist vollständig risikofrei. Alle Arzneimittel werden mit der Prämisse zugelassen, dass der wahrscheinliche Nutzen gegenüber dem potenziellen Schaden überwiegt. Damit man im Rahmen einer Genehmigung für das Inverkehrbringen zu dieser Schlussfolgerung gelangt, werden Daten aus klinischen Prüfungen, die während der Entwicklung eines Arzneimittels durchgeführt wurden, bewertet. Es kann jedoch vorkommen, dass Nebenwirkungen, die nur selten oder erst nach einer langen Zeit auftreten, sich erst bemerkbar machen, wenn das Arzneimittel bei einer breitgefächerteren Population angewendet wird. Darüber hinaus können der Nutzen und die Risiken eines Arzneimittels, das in der routinemäßigen Gesundheitsversorgung in Szenarien angewendet wird, in denen die Patienten unter Umständen mehr als eine Erkrankung aufweisen oder mehr als eine Behandlung erhalten, in der Regel nicht vor der Zulassung untersucht werden.

Daher erfordert die Anwendung eines Arzneimittels bei einer breitgefächerteren Population nach dessen Inverkehrbringen eine kontinuierliche Überwachung. Die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels kann sich im Laufe der Zeit ändern, wenn aufgrund der Anwendung des Arzneimittels durch viele Personen und die Verfügbarkeit neuer therapeutischer Alternativen zunehmend Erkenntnisse gewonnen werden.

Die Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln wird Pharmakovigilanz genannt, ein Begriff, der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als die Wissenschaft und Aktivitäten, die zur Entdeckung, Beurteilung sowie zum Verständnis und zur Vorbeugung von unerwünschten Wirkungen oder anderen Problemen in Verbindung mit Arzneimitteln dienen [2] definiert wird.

## 5. Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen, die bei einzelnen Patienten beobachtet werden, ist ein fundamentaler Prozess und Grundpfeiler der Pharmakovigilanz. Diese Spontanberichterstattung wird durch den Verdacht eines Angehörigen der Heilberufe oder eines Patienten ausgelöst, dass beobachtete Anzeichen und Symptome durch ein Arzneimittel ausgelöst worden sein könnten. Die zuständigen Behörden in den Mitgliedstaaten halten Angehörige der Heilberufe dazu an, ihre Verdachte und Beobachtungen hinsichtlich Arzneimittelnebenwirkungen über nationale Meldesysteme zu melden.

Außerdem werden Patienten in den Informationen der Packungsbeilagen aufgefordert, sich mit allen unerwünschten Erfahrungen im Zusammenhang mit ihrer Behandlung an ihren Arzt zu wenden. Darüber hinaus bilden die Pharmakovigilanz-Vorschriften (2010) den Grundstock für die Einrichtung von Systemen zur Berichterstattung durch Patienten, Pflegekräfte und Verbraucher in der gesamten Europäischen Union (EU). Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen durch Patienten bietet einen Mehrwert für die Pharmakovigilanz und stellt nützliche Informationen über die Auswirkungen auf das Leben der Patienten bereit. Diese Berichte sind zudem eine wertvolle Quelle für die Erkennung potenzieller Sicherheitssignale.

Mithilfe der etablierten nationalen Meldesysteme wird sichergestellt, dass die zuständige Behörde und der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (d. h. das Unternehmen, welches das Arzneimittel vermarktet) auf die gemeldeten Fälle aufmerksam werden; von dort aus werden die Fälle an EudraVigilance übermittelt.

Am wichtigsten ist die Spontanberichterstattung über **schwerwiegende** oder **zuvor unbekannte** vermutete Nebenwirkungen. Eine Nebenwirkung wird als schwerwiegend betrachtet, wenn sie

- lebensbedrohlich ist oder einen tödlichen Verlauf hat;

- eine stationäre Aufnahme im Krankenhaus oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderlich macht;
- zu anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit führt; oder
- eine(n) angeborene(n) Anomalie/Geburtsfehler darstellt.

Darüber hinaus gibt es weitere wichtige medizinische Ereignisse, die möglicherweise nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind oder zum Tod oder zur Aufnahme im Krankenhaus führen, aber unter Umständen eine Gefahr für den Patienten darstellen oder einen Eingriff (Behandlung) erfordern, um eine der vorstehend genannten Auswirkungen zu verhindern. Solche Ereignisse sind zum Beispiel ein allergischer Bronchospasmus (ein ernstes Problem mit der Atmung), der die Behandlung in der Notaufnahme oder zu Hause erfordert, sowie Krampfanfälle/Konvulsionen und schwerwiegende Blutdyskrasien (Erkrankungen des Blutes), die nicht zur Aufnahme im Krankenhaus führen. Wichtige medizinische Ereignisse werden ebenfalls als schwerwiegende vermutete Nebenwirkungen betrachtet.

Die Spontanberichterstattung für neu in Verkehr gebrachte Arzneimittel stellt ebenfalls eine Priorität dar, da die Erfahrungen mit solchen Arzneimitteln begrenzt sind.

## 6. Quellen und Beurteilung von Sicherheitssignalen

Neue Informationen zu einem möglichen Risiko werden als „Signal“ bezeichnet [3]. Signale für zuvor unbekannte Nebenwirkungen oder Veränderungen der Schwere, Merkmale oder Häufigkeit bekannter Reaktionen können aus verschiedenen Datenquellen stammen, einschließlich Spontanberichte, klinischer Prüfungen und epidemiologischer Studien (einschließlich Registerstudien). Sobald ein Signal identifiziert wurde, sind Untersuchungen notwendig, um das Risiko zu widerlegen oder zu bestätigen und zu quantifizieren. Diese Untersuchungen befassen sich mit der Wahrscheinlichkeit, dass das Arzneimittel die Wirkung verursacht oder zu ihr beigetragen hat; außerdem wird versucht, die Risikofaktoren zu ermitteln und die Häufigkeit des Auftretens abzuschätzen. Eine Beurteilung von Signalen berücksichtigt mögliche Fehler bei der Anwendung des Arzneimittels oder Herstellungsmängel.

## 7. Mögliche regulatorische Maßnahmen nach der Beurteilung

Nach der Beurteilung eines Sicherheitssignals wird von den zuständigen Behörden eine Entscheidung hinsichtlich der angemessensten regulatorischen Maßnahmen getroffen. Die Entscheidung kann unter anderem Folgendes umfassen:

- eine Anforderung (einer) zusätzlichen/zusätzlicher vom Inhaber der Genehmigung des Inverkehrbringens durchzuführenden/durchzuführender Studie(n), um weitere Daten zu der jeweiligen Thematik zu gewinnen;
- eine Änderung der Produktinformation<sup>1</sup>, um die sichere Anwendung des Arzneimittels zu fördern, z. B. durch Aufnahme von Warnhinweisen zu Anzeichen und Symptomen für Angehörige der Heilberufe und Patienten, Änderung der Dosisempfehlungen oder Aufnahme neuer Einschränkungen der Anwendung des Arzneimittels bei einer gewissen Patientenpopulation;
- die Aussetzung des Inverkehrbringens eines Arzneimittels, während die Untersuchungen laufen;
- den Widerruf der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels;

---

<sup>1</sup> Die Produktinformation besteht aus der Bezeichnung des Arzneimittels, der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Packungsbeilage für den Patienten und dem Etikett auf der Packung.

- die Feststellung, dass aktuell keine weiteren Bewertungen oder Maßnahmen notwendig sind (das Sicherheitsbedenken wird im Rahmen der routinemäßigen Pharmakovigilanz weiterverfolgt).

Informationen zu der regulatorischen Maßnahme werden über etablierte Kanäle und unter Einhaltung bewährter Zeitpläne, welche der Dringlichkeit entsprechen, gegenüber Angehörigen der Heilberufe, Patienten und der breiten Öffentlichkeit kommuniziert. Zu den etablierten Kanälen zählen Veröffentlichungen auf Websites, Informationen, die Patienten- und Ärzteorganisationen und den Medien mitgeteilt werden sowie die direkte Übermittlung von Benachrichtigungen an Angehörige der Heilberufe.

## 8. Öffentlicher Zugang zu Fallberichten

Berichterstattungssysteme auf nationaler und EU-Ebene entsprechen den Rechtsvorschriften zum Datenschutz; daher werden die in den Datenbanken nationaler zuständiger Behörden sowie von EudraVigilance enthaltenen Daten entsprechend anonymisiert und stehen der Öffentlichkeit nicht vollumfänglich zur Verfügung. EudraVigilance [4] ist eine von der Europäischen Arzneimittel-Agentur in Zusammenarbeit mit nationalen zuständigen Behörden in der EU verwaltete Datenbank, in der innerhalb der EU gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen sowie Berichte von außerhalb der EU, die gemäß EU-Rechtsvorschriften von Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereicht wurden, zusammengebracht werden. Es existiert eine EudraVigilance Access Policy (Richtlinie von EudraVigilance zum Zugriff auf Daten) für den öffentlichen Zugriff auf diese Daten ohne Gefährdung des Datenschutzes [5]. Der öffentliche Zugriff wird über <http://www.adrreports.eu/> bereitgestellt.

Darüber hinaus werden anonymisierte Fallberichte oder ein Bericht über eine Reihe von anonymisierten beobachteten Fällen gelegentlich von Angehörigen der Heilberufe in der wissenschaftlichen Fachliteratur veröffentlicht.

## 9. Weitere Informationen

Detailinformationen zu den Maßnahmen und Verfahren für die Umsetzung der Pharmakovigilanz in der EU finden sich in den Good Pharmacovigilance Practices (bewährte Verfahren für die Pharmakovigilanz, GVP) [6], insbesondere im GVP-Modul VI, "Management and reporting of adverse reactions to medicinal products" (Behandlung und Meldung von Arzneimittelnebenwirkungen), sowie im GVP-Modul IX, "Signal Management" (Signalmanagement).

## 10. Literaturverzeichnis

[1] Artikel 1 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel: Amtsblatt der Europäischen Union; ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_de.pdf)

[2] Uppsala Monitoring Centre (UMC), the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Glossary of terms used in pharmacovigilance. Verfügbar unter <http://www.who-umc.org/graphics/24729.pdf>

[3] CIOMS Working Group VIII. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2010.

[4] European Medicines Agency. EudraVigilance. Verfügbar unter [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5)

[5] European Medicines Agency, Access to EudraVigilance data. Verfügbar unter [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390)

[6] Good pharmacovigilance practices. Verfügbar unter  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp)