



Tierärzte spielen bei der Pharmakovigilanz eine bedeutende Rolle. Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen bekommen sie zeitnah mit.

Foto: BillionPhotos.com - fotolia.com



Tierarzneimittel Post-Marketing – Was nach der Zulassung geschieht

Der zweite Teil unseres Blickpunkts zur Tierarzneimittelzulassung informiert über Kontrollmechanismen für bereits auf dem Markt vorhandene Produkte. Hierfür wurden wieder häufige Fragen aus der Praxis berücksichtigt.

Im ersten Teil dieses Beitrags wurde die Frage behandelt, wie ein neues Tierarzneimittel entsteht und welche Unterlagen für die Zulassung erforderlich sind. Die Verantwortung des pharmazeutischen Unternehmers – und auch der Behörden – endet aber nicht mit der Zulassung, sondern bleibt über den gesamten Lebenszyklus eines Produktes bestehen. Im zweiten Teil soll den Fragen nachgegangen werden: Was geschieht eigentlich nach der Zulassung? Wie wird die Sicherheit der Arzneimittel gewährleistet? Was haben Tierärzte mit der Pharmakovigilanz zu tun? Warum sind Produkte manchmal nicht verfügbar? Und warum gehen andere verloren?

Was geschieht nach der Zulassung? Welche Kontrollmechanismen gibt es für das Produkt?

Die Verantwortung des pharmazeutischen Unternehmers endet nicht mit der Zulassung. Auch danach ist er verpflichtet, die Zulassung immer auf dem aktuellen Stand zu halten. So müssen beispielsweise Änderungen bei der Herstellung oder neue Erkenntnisse zur Sicherheit oder Wirksamkeit des Produktes den Behörden angezeigt werden. Größere Änderungen bedürfen der gesonderten Genehmigung durch die europäischen bzw. nationalen Behörden. Gebrauchsinformationen und Verpackungs-

texte werden regelmäßig angepasst. Darüber hinaus wird nach fünf Jahren eine nochmalige Überprüfung des Produktes im Rahmen der Zulassungsverlängerung vorgenommen. Regelmäßige Pharmakovigilanzberichte (Periodic Safety Update Reports, PSURs) mit umfangreichen Daten zur Arzneimittelsicherheit werden zunächst in halbjährlichem Rhythmus, ab dem dritten Jahr in jährlichem und nach erfolgter Verlängerung in dreijährigem Abstand vorgelegt.

Alle Maßnahmen nach erfolgter Zulassung werden unter dem Begriff Post-Marketing zusammengefasst. Die Kosten hierfür haben sich ebenso wie die Kosten für die Zulassung selbst aufgrund der in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegenen Anforderungen deutlich erhöht. In der EU werden nach Erhebungen des europäischen Tiergesundheitsverbandes IFAH-Europe etwa 35 Prozent der Forschungs- und Entwicklungskosten für den Erhalt bestehender Produkte aufgewendet. Das ist beinahe doppelt so viel wie in anderen Regionen der Erde. Begründet liegt dies insbesondere in den komplexen Verfahren in der EU.

Was haben Tierärzte mit der Pharmakovigilanz zu tun?

Pharmakovigilanz bedeutet, dass Erfahrungen bei der Anwendung der auf dem

Markt befindlichen Arzneimittel fortlaufend und systematisch gesammelt und ausgewertet werden. Tierärzten als Anwender und Ansprechpartner des Tierhalters kommt hierbei eine wichtige Rolle zu, da sie in der Regel als erste von möglichen unerwünschten Ereignissen Kenntnis erhalten.

Was muss ich im Rahmen der Pharmakovigilanz alles melden?

Gemeldet werden sollen Verdachtsfälle unerwünschter Reaktionen oder Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung eines Tierarzneimittels. Dies gilt unabhängig davon, ob eine bestimmungsgemäße Anwendung vorliegt oder nicht (off label use).

Auch Reaktionen bei Menschen, das Ausbleiben der erwarteten Wirksamkeit, Überschreitungen der zulässigen Rückstandshöchstmengen (MRLs) sowie potenzielle Auswirkungen auf die Umwelt sollen gemeldet werden.

Warum muss ich so viele Daten melden und was passiert mit diesen?

Um einen Fall möglichst genau wissenschaftlich analysieren und abschließend objektiv nach einer bestimmten Kausalitäts-Klassifizierung (dem sogenannten ABON-



System, Tab. 1) beurteilen zu können, müssen möglichst viele Daten aufgenommen werden. Wichtig sind insbesondere hinreichend genaue Angaben zum Tier und Produkt, zum zeitlichen Verlauf der beobachteten Reaktion und die genaue Beschreibung der Symptome. Sehr wichtig für die Beurteilung des Falles sind auch Informationen zum weiteren Verlauf. Sind die beobachteten Symptome wieder abgeklungen? Sind Symptome zurückgeblieben oder ist – bezogen auf die beobachtete unerwünschte Reaktion bzw. das unerwünschte Ereignis – eine vollständige Wiederherstellung erfolgt?

Tabelle 1: **Bewertung von Pharmakovigilanzmeldungen nach dem ABON-System**

Klassifikation	Bewertung
„A“	wahrscheinlicher Kausalzusammenhang
„B“	möglicher Kausalzusammenhang
„O“	nicht klassifizierbar/nicht beurteilbar (mangelnde Information oder nicht schlüssig, dann „O1“)
„N“	unwahrscheinlich

Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung von Tierarzneimitteln werden auf einen möglichen Kausalzusammenhang geprüft.

Sowohl Firmen als auch Behörden führen pharmakovigilanzspezifische Datenbanken. Fälle, die an den pharmazeutischen Unternehmer gemeldet werden, werden durch diesen an die Behörden weitergeleitet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beim Tier sowie alle im Zusammenhang mit der Anwendung von Tierarzneimitteln beobachteten Reaktionen beim Menschen müssen vom Unternehmen innerhalb von 15 Kalendertagen an die jeweils zuständige Bundesoberbehörde gemeldet werden. Für Meldungen im Zusammenhang mit Pharmazeutika ist das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), für Impfstoffe das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zuständig. Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden im Rahmen der regelmäßigen umfassenden Pharmakovigilanzberichte für jedes zugelassene Produkt zusammengefasst und bei der Behörde eingereicht.

Werden meine persönlichen Daten weitergegeben?

Nein. Diese Daten werden nur weitergegeben, wenn das explizite Einverständnis hierzu durch den Melder gegeben wurde. Dennoch unbedingt erforderlich für die Aufnahme des Falles sind: die Mitteilung durch eine identifizierte Quelle (möglichst mit Name und Adresse des Melders), die Identifizierung des oder der betroffenen Tiere, die Angaben zum

Produkt (Produktname) und die Beschreibung der Reaktion. Um Duplikate zu vermeiden, sollten unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung von Tierarzneimitteln möglichst nur an eine Stelle gemeldet werden.

In welchem Zeitraum muss ich melden und warum?

Eine möglichst zeitnahe Meldung zum aufgetretenen Ereignis ist wünschenswert, da hierdurch eine möglichst gute Datenqualität erreicht wird und ggf. noch weiterführende Untersuchungen initiiert werden können.

Warum sind Produkte nicht verfügbar?

Die Produktion von Tierarzneimitteln erfolgt heute vielfach im globalen Maßstab. Produktionspläne werden langfristig erstellt und orientieren sich an der Vorabschätzung des weltweiten Bedarfs. Die Gründe für Lieferengpässe sind vielfältig: Mangelnde Verfügbarkeit des Wirkstoffes oder anderer Ausgangsmaterialien, Schwierigkeiten in der Herstellung oder bei der Stabilität, Anpassungen des Herstellungsprozesses, Produktionsanpassungen an die umfangreichen Qualitätssysteme, Verlagerungen an andere Produktionsstandorte und vieles mehr können eine Rolle spielen. Auch eine unerwartet hohe Nachfrage kann zu Lieferengpässen führen.

Warum verschwinden Produkte vom Markt? Warum gehen Produkte verloren?

Ebenso vielfältig sind die Gründe, aus denen Produkte vom Markt verschwinden. So wurden mit der europäischen Rückstandshöchstmengenverordnung von 1990 umfangreiche Daten für Wirkstoffe, die bei Lebensmittel liefernden Tieren angewendet werden, erforderlich. Für einen Teil der Wirkstoffe lagen keine ausreichenden Daten hierfür vor. Einige wenige, für die die Festlegung einer unbedenklichen Rückstandshöchstmenge nicht möglich war, wurden in die Kategorie „Verbotene Stoffe“ eingestuft. Produkte mit diesen Wirkstoffen zur Anwendung bei Nutztieren waren fortan nicht mehr verkehrsfähig. Bekannte Beispiele sind Chloramphenicol, Metronidazol und die Nitrofurane. Insgesamt wurden mehr als 700 Substanzen durch den Tierarzneimittelausschuss (CVMP) der Europäischen Zulassungsbehörde EMA überprüft, mehr als 600 wurden daraufhin als „Zulässige Stoffe“ gelistet. Ein Erfolg, der nur durch erhebliche Investitionen und Engagement betroffener Firmen, aber auch der Behördenvertreter in den Gremien der EMA möglich wurde.

NACH DER ZULASSUNG

... verschwindet ein Produkt nicht vom Radar der Zulassungsbehörden. Der Zulassungsinhaber bleibt für die gesamte Lebenszeit des Produktes für die kontinuierliche Pflege und Aktualisierung aller Daten sowie für die Einhaltung der Anforderungen an die Herstellung nach Guter Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) verantwortlich. Änderungen müssen den jeweiligen Zulassungsbehörden der Länder, in denen das Produkt zugelassen ist, angezeigt, größere Änderungen vor Umsetzung von diesen genehmigt werden. Für die Sicherheit sorgt zudem ein komplexes Pharmakovigilanz-System, mit dem ein kontinuierliches Monitoring von im Zusammenhang mit der Anwendung des Produktes beobachteten unerwünschten Ereignissen vorgenommen wird. Diese fließen in die Nutzen-Risiko-Bewertung durch den Zulassungsinhaber – aber auch durch die Behörden – ein.

Zahlreiche, zum Teil langjährig auf dem Markt befindliche Tierarzneimittel gingen im Rahmen der sogenannten Nachzulassung verloren. Hier wurden – basierend auf EU-Recht – mit der 10. AMG-Novelle neue Anforderungen für die Einreichung von wissenschaftlichen Unterlagen zu den Produkten festgelegt. Der Aufwand für die Erstellung dieser Unterlagen führte insbesondere für Produkte mit kleinerem Marktanteil zum Verzicht auf die Zulassung. Der Großteil der Wirkstoffe und Indikationen konnte jedoch erhalten werden.

Weitere Gründe für die Einstellung von Produkten sind ein nicht mehr – oder nicht mehr in der geforderten Qualität – verfügbarer Wirkstoff, zusätzliche Datenanforderungen bei abgelaufenem Unterlagenschutz oder auch eine zu geringe Nachfrage.

Ausblick

Trotz verschiedentlich bestehender Therapielücken steht für die Behandlung von Nutz- und Hobbytieren in Deutschland ein breites Spektrum an zugelassenen Tierarzneimitteln zur Verfügung. Eine größere Verfügbarkeit wird möglicherweise mit der angestrebten Verbesserung des Unterlagenschutzes für Minor Species in der derzeit diskutierten neuen EU-Tierarzneimittelverordnung erreicht. Dennoch wird es auch künftig nicht möglich sein, jede Indikation und Tierart abzudecken.

Autorin: Dr. Claudia Sigge, Bundesverband für Tiergesundheit e. V. ●