



Signalmanagement

Überblick

1. Gesetzliche Grundlagen

- a. Verordnung (EU) 2019/6
- b. Durchführungsverordnung 2021/1281 in Bezug auf die gute Pharmakovigilanz-Praxis [...]

2. Veterinary Good Pharmacovigilance Practices (VGVP) – Modul: Signal Management

3. Pharmakovigilanz-Datenbank der Union

1. Gesetzliche Grundlagen

Verordnung (EU) 2019/6 über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG

- Erwägungsgrund 63
- Artikel 4 Begriffsbestimmungen
- Artikel 81 Signalmangementprozess

Durchführungsverordnung (EU) 2021/1281

- Erwägungsgrund 8
- Artikel 1 Begriffsbestimmungen
- Artikel 17 Signalmangementprozess
- Artikel 18 Überwachung der Nutzen-Risiko-Bilanz
- Artikel 19 Schlussfolgerung zur Nutzen-Risiko-Bilanz

Verordnung (EU) 2019/6 über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG

- Erwägungsgrund 63

Der Signalmanagementprozess wird als Königsweg für die für Auswertungen zur Bewertung der Nutzen-Risiko-Bilanz festgelegt.

- Artikel 4 Begriffsbestimmungen

- 19. Nutzen-Risiko-Bilanz
- 30. Pharmakovigilanz
- 41. Signalmanagementprozess

41. „Signalmanagementprozess“ ein Verfahren zur aktiven Überwachung von Pharmakovigilanz-Daten über Tierarzneimittel, mit dem Ziel, die Pharmakovigilanz-Daten zu bewerten und zu ermitteln, ob sich die Nutzen-Risiko-Bilanz von Tierarzneimitteln ändert, mit dem Ziel, Risiken für die öffentliche und die Tiergesundheit sowie auf den Umweltschutz zu entdecken;

- Artikel 81 Signalmangementprozess

Artikel 81

Artikel 81

Signalmanagementprozess

(1) Die Zulassungsinhaber führen bei Bedarf der Signalmanagementprozess für ihre Tierarzneimittel durch und berücksichtigen dabei die Verkaufszahlen und andere sachdienliche Pharmakovigilanz-Daten, von denen sie nach vernünftigem Ermessen Kenntnis haben müssen und die für den Signalmanagementprozess nützlich sein können. Dabei kann es sich auch um wissenschaftliche Informationen aus der Fachliteratur handeln.

(2) Stellt sich infolge des Signalmanagementprozesses eine Änderung in der Nutzen-Risiko-Bilanz oder ein neues Risiko heraus, so teilen die Zulassungsinhaber das umgehend, spätestens jedoch binnen 30 Tagen den zuständigen Behörden bzw. der Agentur mit und treffen die erforderlichen Maßnahmen gemäß Artikel 77 Absatz 10.

Der Zulassungsinhaber erfasst mindestens einmal jährlich alle Ergebnisse des Signalmanagementprozesses einschließlich einer Schlussfolgerung zur Nutzen-Risiko-Bilanz und gegebenenfalls Verweisen auf sachdienliche wissenschaftliche Fachliteratur in der Pharmakovigilanz-Datenbank.

Im Falle von Tierarzneimitteln im Sinne von Artikel 42 Absatz 2 Buchstabe c erfasst der Zulassungsinhaber in der Pharmakovigilanz-Datenbank alle Ergebnisse des Signalmanagementprozesses einschließlich einer Schlussfolgerung zur Nutzen-Risiko-Bilanz und gegebenenfalls Verweisen auf sachdienliche wissenschaftliche Fachliteratur in den in der Zulassung festgelegten Abständen.

(3) Die zuständigen Behörden und die Agentur können beschließen, gezielte Signalmanagementprozesse für ein bestimmtes Tierarzneimittel oder eine Gruppe von Tierarzneimitteln durchzuführen.

(4) Für die Zwecke von Absatz 3 teilen sich die Agentur und die Koordinierungsgruppe die Aufgaben im Rahmen des Signalmanagementprozesses und bestimmen für jedes Tierarzneimittel oder jede Tierarzneimittelgruppe gemeinsam eine zuständige Behörde oder die Agentur als für diesen Signalverarbeitungsprozess verantwortliche Stelle (im Folgenden „Leitbehörde“).

(5) Bei der Bestimmung einer Leitbehörde berücksichtigen die Agentur und die Koordinierungsgruppe die gerechte Verteilung der Aufgaben und vermeiden Doppelarbeit.

(6) Erachten die zuständigen Behörden bzw. die Kommission Folgemaßnahmen für erforderlich, ergreifen sie geeignete Maßnahmen gemäß den Artikeln 129, 130 und 134.

In Artikel 81 Signalmanagementprozess enthalten:

- Die Zulassungsinhaber führen bei Bedarf den Signalmanagementprozess (SMP) für ihre Tierarzneimittel durch und berücksichtigen dabei die Verkaufszahlen und andere sachdienliche Pharmakovigilanz-Daten [..].
- Ergeben sich infolge des SMP eine **Änderung in der Nutzen-Risiko-Bilanz** oder ein **neues Risiko**, so teilen die Zulassungsinhaber das umgehend, spätestens jedoch binnen 30 d den zuständigen Behörden/ der Agentur mit und treffen entsprechende Maßnahmen.
- Der Zulassungsinhaber erfasst **mindestens 1x jährlich** (bzw. nach im Zulassungsbescheid festgelegten Abständen) alle Ergebnisse des SMP einschließlich einer Schlussfolgerung zur Nutzen-Risiko-Bilanz in der Pharmakovigilanz-Datenbank.
- Die zuständigen Behörden und die Agentur können beschließen **gezielte Signalmanagementprozesse** für ein bestimmtes Tierarzneimittel oder eine Gruppe von Tierarzneimitteln durchzuführen.

1.b. Durchführungsverordnung (EU) 2021/1281

Durchführungsverordnung (EU) 2021/1281 in Bezug auf die gute Pharmakovigilanz-Praxis [...]

- Erwägungsgrund 8
 - (8) Der Signalmanagementprozess sollte eine **kontinuierliche Überwachung der Nutzen-Risiko-Bilanz** eines Tierarzneimittels ermöglichen. Er sollte daher ein Kernelement des Pharmakovigilanz-Systems sein, mithilfe dessen geeignete Maßnahmen gemäß Artikel 77 Absatz 4 der Verordnung (EU) 2019/6 getroffen werden können.
- Artikel 1 Begriffsbestimmungen
 - c) **„Signal“** eine Information aus einer Quelle oder mehreren Quellen, einschließlich Beobachtungen und Experimenten, die auf einen neuen möglichen Kausalzusammenhang oder einen neuen Aspekt eines bekannten Kausalzusammenhangs zwischen einer Intervention und einem unerwünschten Ereignis oder einer Reihe zusammenhängender unerwünschter Ereignisse hindeutet, sodass eine genauere Untersuchung der möglichen Kausalität als wahrscheinlich gerechtfertigt beurteilt wird.
- Artikel 17 Signalmanagementprozess
- Artikel 18 Überwachung der Nutzen-Risiko-Bilanz
- Artikel 19 Schlussfolgerung zur Nutzen-Risiko-Bilanz

Artikel 17 Signalmanagementprozess

Enthält:

- Der Signalmanagementprozess besteht mindestens aus: Signalerkennung, Priorisierung, Validierung, Bewertung und Dokumentation der Ergebnisse
- Wirkstoffbasierte Analyse möglich
- Risikobasierter Ansatz
- EMA Guidelines
- Aufzeichnung des Ergebnisses
- Einmal jährlich muss eine Signalerkennungsanalyse in der Pharmakovigilanz-Datenbank der Union durchgeführt werden
- Zulassungsinhaber mit einer eigenen Datenbank müssen sicherstellen, dass alle Berichte über unerwünschte Ereignisse ihrer Tierarzneimittel in ihrer Datenbank vorhanden sind

1.b. Durchführungsverordnung (EU) 2021/1281

Artikel 18 Überwachung der Nutzen-Risiko-Bilanz

Enthält:

- Kontinuierliche (fortlaufende) Überwachung der Nutzen-Risiko-Bilanz seitens der Zulassungsinhaber
- Ergreifen von Maßnahmen zur Risikominimierung um die Sicherheit der Anwendung der Tierarzneimittel zu erhöhen
- Die Berücksichtigung der Auswirkung jedes unerwünschten Ereignisses auf die Nutzen-Risiko-Bilanz

1.b. Durchführungsverordnung (EU) 2021/1281

Artikel 19 Schlussfolgerung zur Nutzen-Risiko-Bilanz

Enthält:

- Jährliche Eintragung einer Schlussfolgerung zur Nutzen-Risiko-Bilanz für jedes Arzneimittel und gleichzeitige Bestätigung, dass der Signalmanagementprozess durchgeführt wurde
- Die Schlussfolgerung beschreibt, ob die Nutzen-Risiko-Bilanz weiterhin als günstig angesehen wird oder ob Maßnahmen notwendig sind.
- Handelt es sich bei neuen validierten Signalen um Begriffe der ‚medically important VeDDRA terms‘ so wird das Ergebnis des Signalmanagementprozesses mit in die Schlussfolgerung aufgenommen.
- Wird ein neues Risiko oder eine Änderung in der Nutzen-Risiko-Bilanz festgestellt, so meldet der Zulassungsinhaber dies der zuständigen Behörde entsprechend vorgegebener Fristen.

1.b. Durchführungsverordnung (EU) 2021/1281

Artikel 19 Schlussfolgerung zur Nutzen-Risiko-Bilanz

Annual submission statements

	Benefit-risk balance
X	I confirm that the benefit-risk balance remains unchanged
	A procedure is ongoing concerning the benefit-risk assessment

	Adherence to VGVP guidelines
X	I confirm that the signal management process has been conducted in compliance with the pharmacovigilance guidelines published by the Agency (VGVP) and all assessed signals have been submitted

2. VGVP Modul: Signal Management

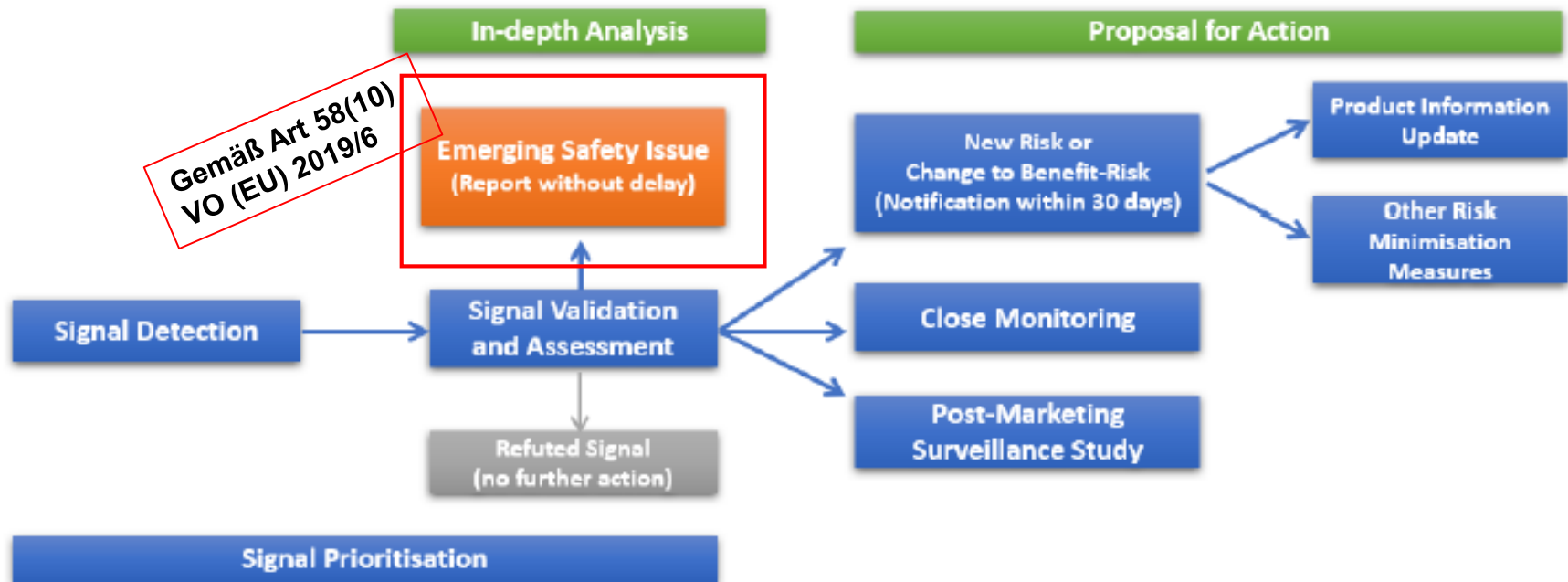
Veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP) – Module: Signal Management

- Basierend auf Verordnung (EU) 2019/6 und Durchführungsverordnung 2021/1281
- Dient als Handreichung für den Signalmanagementprozess bei Tierarzneimitteln → weitergehende Beschreibung und Ausführung der einzelnen Schritte
- Beschreibt die Verantwortlichkeiten, Aufgaben und Verfahren im Zusammenhang mit dem Signalmanagementprozess



2. VGVP Modul: Signal Management

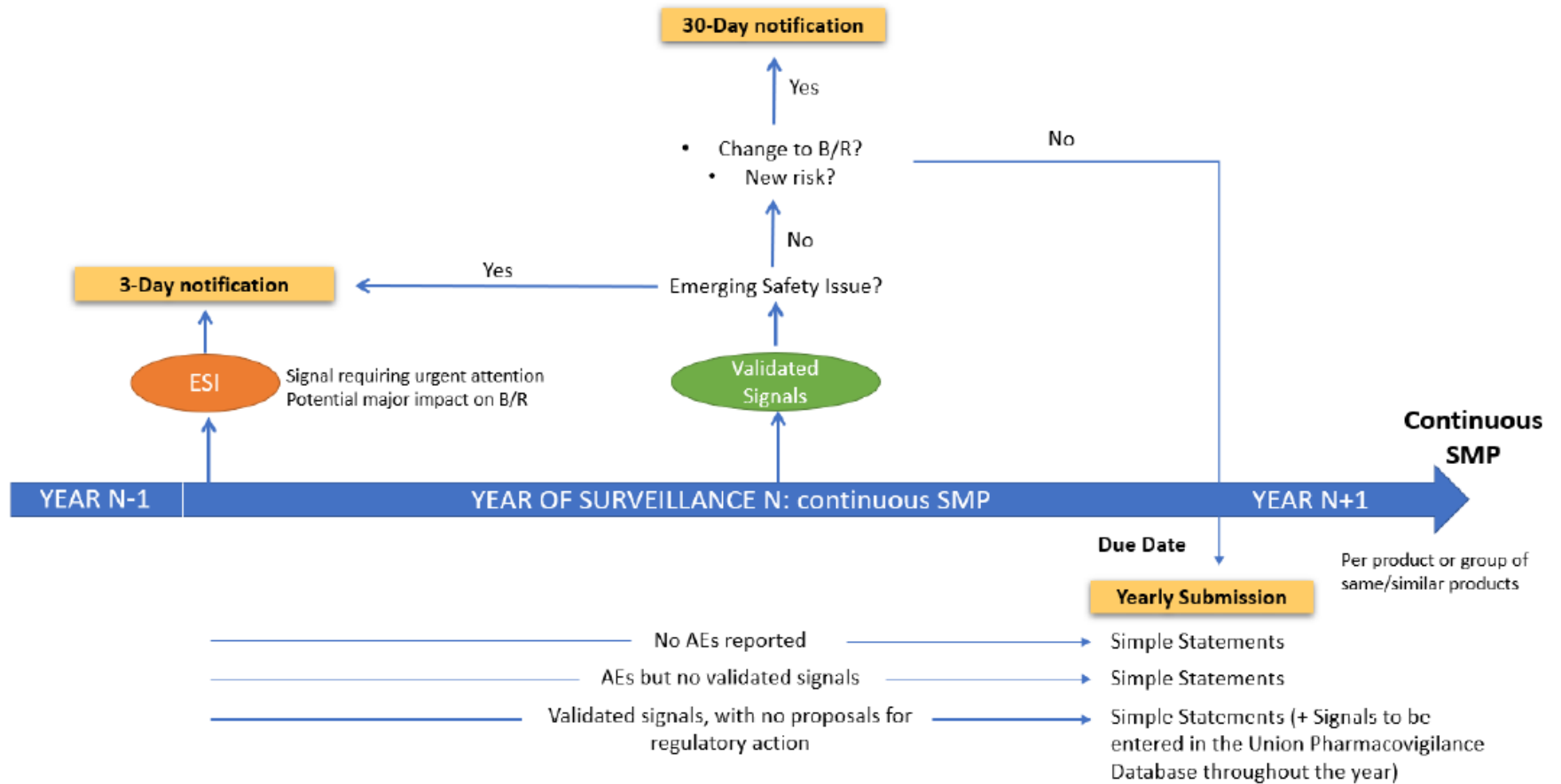
Übersicht Signalmanagementprozess



Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP) – Signal management
EMA/522332/2021

2. VGVP Modul: Signal Management

Übersicht fortlaufender Signalmanagementprozess



Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP) – Signal management
 EMA/522332/2021

3. Pharmakovigilanz-Datenbank der Union

Kurze Zusammenfassung

- Eine von mehreren (miteinander verknüpften) Datenbanken der EU
- Vertreter von Behörden und Zulassungsinhabern in die Entwicklung eingebunden
- Erfüllt verschiedene Aspekte
 - Melden und Sammeln von unerwünschten Ereignissen
 - Datawarehouse für Analysen innerhalb des Signalmanagementprozesses
- Beinhaltet ein zusätzliches Modul für die Eintragung der Signale und Schlussfolgerungen

3. Pharmakovigilanz-Datenbank der Union

Datenanalyse – Wo?

1. Zulassungsinhaber ohne eigene Datenbank
 - generell im EVVet Datawarehouse (DWH)
2. Zulassungsinhaber mit eigener Datenbank
 - mittels Analysemethoden in der eigenen Datenbank oder im EVVet DWH
 - ABER: mind. 1x jährlich muss eine Analyse im EVVet DWH erfolgen

3. Pharmakovigilanz-Datenbank der Union

Datenanalyse – Wann?



Due dates für das jährliche Signalmanagement

- Um im ersten Jahr die Einreichung der Schlussfolgerungen besser koordinieren zu können, werden sog. „due dates“ eingeführt.
- Präparate werden zunächst nach ATCvet code gruppiert und über das Kalenderjahr verteilt.
- Spätestens zum due date des Wirkstoffs muss das jährliche Statement eingereicht sein.

3. Pharmakovigilanz-Datenbank der Union

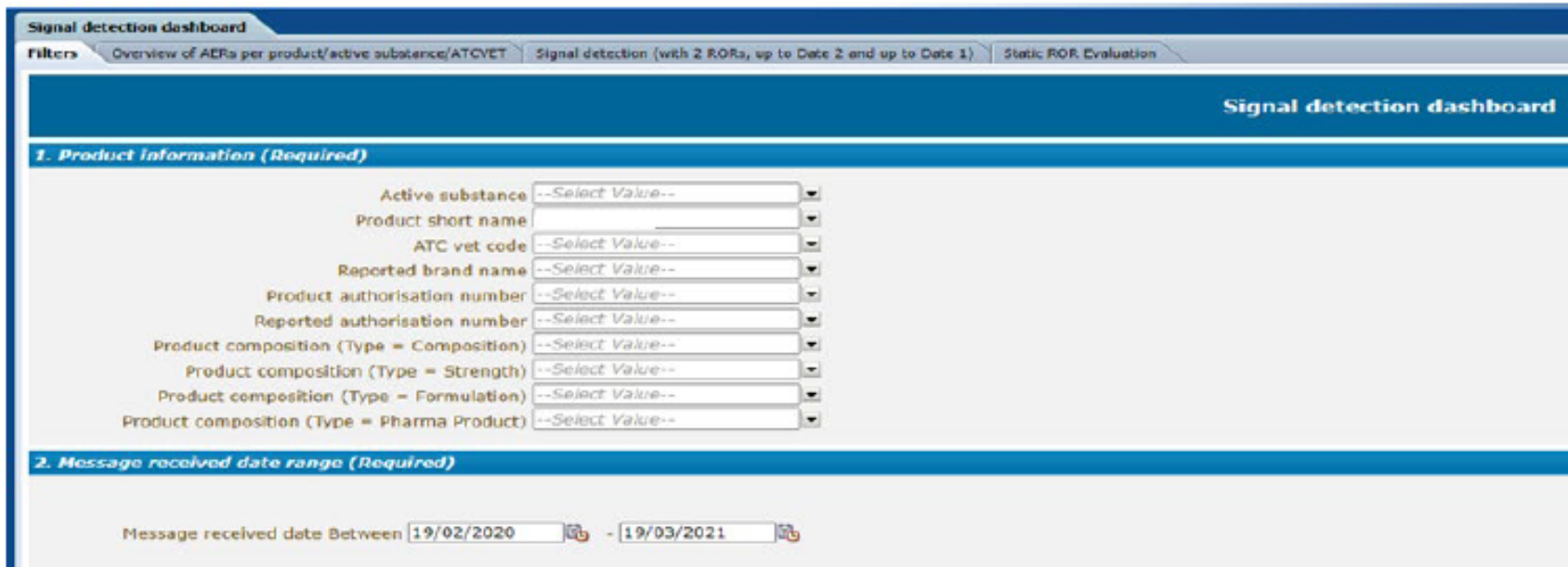
Datenanalyse im DWH – Wie?

- Vorgefertigte Abfragen für eine produkt- oder substanzbezogene Analyse
 - die genauen Kriterien (z.B. Präparatename(n), Zeitraum) für die Auswertung können in den vorgegebenen Filtern eingegeben werden
- Analysemethode: deskriptive Statistik und ROR (Reporting Odds Ratio; wird sowohl für Human- als auch für Tierarzneimittel genutzt)

3. Pharmakovigilanz-Datenbank der Union

Datenanalyse im DWH – Wie?

Data analysis – EVVET DWH Filters selection page (1)



Signal detection dashboard

Filters Overview of AERs per product/active substance/ATCVET Signal detection (with 2 RORs, up to Date 2 end up to Date 1) Static ROR Evaluation

Signal detection dashboard

1. Product Information (Required)

Active substance --Select Value--

Product short name

ATC vet code --Select Value--

Reported brand name --Select Value--

Product authorisation number --Select Value--

Reported authorisation number --Select Value--

Product composition (Type = Composition) --Select Value--

Product composition (Type = Strength) --Select Value--

Product composition (Type = Formulation) --Select Value--

Product composition (Type = Pharma Product) --Select Value--

2. Message received date range (Required)

Message received date Between 19/02/2020 - 19/03/2021

3. Pharmakovigilanz-Datenbank der Union

Datenanalyse im DWH – Wie?

Data analysis – EVVET DWH Filters selection page (2)

3. Report filter (Required, only apply for signal detection and static ROR)

Human or animal Animal Human

4. Optional report filters

Age (hours) >= <input type="text" value="--Select Value--"/>	Gender <input type="text" value="--Select Value--"/>	Original received date Between <input type="text" value="--Select Value--"/> - <input type="text" value="--Select Value--"/>
<= <input type="text" value="--Select Value--"/>	Species <input type="text" value="--Select Value--"/>	Start date of reaction/event Between <input type="text" value="--Select Value--"/> - <input type="text" value="--Select Value--"/>
Age (days) >= <input type="text" value="--Select Value--"/>	Breed <input type="text" value="--Select Value--"/>	Authorisation procedure <input type="text" value="--Select Value--"/>
<= <input type="text" value="--Select Value--"/>	Occurrence region <input type="text" value="--Select Value--"/>	Information type <input type="text" value="--Select Value--"/>
Age (months) >= <input type="text" value="--Select Value--"/>	Occurrence country <input type="text" value="--Select Value--"/>	Primary source categorisation <input type="text" value="--Select Value--"/>
<= <input type="text" value="--Select Value--"/>	Organisation <input type="text" value="--Select Value--"/>	Is use according to label <input type="text" value="--Select Value--"/>
Age (years) >= <input type="text" value="--Select Value--"/>	Report type <input type="text" value="--Select Value--"/>	Exclude lack of efficacy <input type="checkbox"/> Yes
<= <input type="text" value="--Select Value--"/>	Serious <input type="text" value="--Select Value--"/>	Hide known VedDRA terms <input type="checkbox"/> Yes

Is off label

Indication <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Product expired <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Storage <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Treatment <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Other issue <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
--	---	---	---	---

3. Pharmakovigilanz-Datenbank der Union

Datenanalyse im DWH – Anzahl Meldungen nach Ländern

Data analysis – EVVET DWH

Product Hierarchy Level

Medicinal product shortname	Occurrence region	Occurrence country	Animal		Human		Number of cases	Number reacted		
			Seriousness		Unknown					
			Yes	No	Number of cases	Number reacted			Number of cases	Number reacted
	EEA	Belgium		1	1			1	1	
	EEA	Denmark		1	1			1	1	
	EEA	France	25	25	33	43	1	1	59	69
	EEA	Germany	5	11	5	5	1	1	11	17
	EEA	Italy	2	2					2	2
	EEA	Netherlands	2	2	1	1			3	3
	EEA	Norway			1	1			1	1
	EEA	Portugal	4	4					4	4
	EEA	Spain	6	7					6	7
	EEA	Sweden			1	1			1	1
	Non EEA	Australia	2	2					2	2
	Non EEA	Brazil	9	9					9	9
	Non EEA	Canada	19	19					19	19

3. Pharmakovigilanz-Datenbank der Union

Datenanalyse im DWH – Signal Detection

Data analysis – EVVET DWH Continuous monitoring (Signalling report)

Date: 31/12/2020
Date: 31/12/2020

Species: Eng

Medicinal product/atomname	VedDRA SOC name	VedDRA PT name	Go to signal evaluation dashboard	Number of cases between date 1 and date 2	Number reacted between date 1 and date 2	NOR (-) until date 2	NOR until date 2	NOR (+) until date 2	Number of cases until date 1	Number reacted until date 1	NOR (-) until date 1	NOR until date 1	NOR (+) until date 1	Total number of cases
Digestive tract disorders	Erosion	Link	Link	15	15	1.00	1.00	1.00	5890	3.934	1.00	1.00	1.00	3148
		Link	Link	16	16	1.00	1.00	1.00	1767	2.089	1.00	1.00	1.00	2898
		Link	Link	21	21	1.00	1.00	1.00	2727	3.252	1.00	1.00	1.00	2992
Systemic disorders	Allergies	Link	Link	166	166	1.00	1.00	1.00	2864	3.895	1.00	1.00	1.00	3167
		Link	Link	24	24	1.00	1.00	1.00	2890	2.944	1.00	1.00	1.00	2922
		Link	Link	26	26	0.26	0.26	0.27	1273	1.454	0.26	0.26	0.27	2414
Systemic disorders	Lethargy	Link	Link	20	20	1.00	1.00	1.00	2464	4.287	1.00	1.00	1.00	3112
		Link	Link	24	24	0.24	0.24	0.25	728	1.214	0.24	0.24	0.25	808
		Link	Link	13	13	0.24	0.24	0.25	1476	1.987	0.24	0.24	0.25	2166
Digestive tract disorders	Erosion	Link	Link	43	43	0.39	0.39	0.40	4812	4.936	0.39	0.39	0.40	4956
		Link	Link	51	51	0.21	0.22	0.22	1133	1.387	0.21	0.22	0.22	1175
		Link	Link	11	11	0.11	0.11	0.11	1389	1.383	0.11	0.11	0.11	1342
Neurological disorders	Lethargy	Link	Link	289	289	0.44	0.44	0.45	3467	37.167	0.44	0.45	0.46	36178
		Link	Link	14	14	0.17	0.17	0.18	1524	1.282	0.17	0.17	0.18	1906
		Link	Link	11	11	0.01	0.01	0.01	491	491	0.01	0.01	0.01	479
Behavioural disorders	Vocalisation	Link	Link	34	34	0.08	0.08	0.08	3442	3.827	0.08	0.08	0.08	3196
		Link	Link	48	48	1.00	1.00	1.00	8998	9.377	1.00	1.00	1.00	9198
		Link	Link	21	21	0.48	0.49	0.50	1526	1.776	0.48	0.49	0.50	3119
Digestive tract disorders	Diarhoea	Link	Link	23	23	0.78	0.79	0.81	2728	2.975	0.78	0.79	0.81	3348
		Link	Link	11	11	0.68	0.61	0.62	1114	1.130	0.60	0.61	0.62	1172
		Link	Link	13	13	0.80	0.80	0.80	826	1.049	0.80	0.80	0.80	892
Skin and appendages disorders	Pruritus	Link	Link	25	25	0.48	0.54	0.52	2273	2.819	0.48	0.50	0.51	2125
		Link	Link	11	11	0.71	0.72	0.70	1043	1.488	0.70	0.72	0.73	1128
		Link	Link	12	12	0.18	0.18	0.18	1209	1.712	0.18	0.18	0.18	1260
Digestive tract disorders	Lethargy	Link	Link	298	297	1.00	1.00	1.00	3529	37.223	1.00	1.00	1.00	36855
		Link	Link	20	20	0.62	0.62	0.64	4447	4.742	0.62	0.62	0.64	4640
		Link	Link	16	16	1.00	1.00	1.00	892	892	1.00	1.00	1.00	909
Digestive tract disorders	Diarhoea	Link	Link	16	16	1.00	1.00	1.00	1463	1.754	1.00	1.00	1.00	1621
		Link	Link	47	47	0.27	0.28	0.27	294	366	0.27	0.27	0.27	329
		Link	Link	23	23	0.20	0.21	0.22	479	602	0.20	0.20	0.21	667
Systemic disorders	Lethargy	Link	Link	16	16	0.43	0.43	0.43	794	882	0.43	0.43	0.43	861
		Link	Link	11	11	1.00	1.00	1.00	1104	1.104	1.00	1.00	1.00	1188
		Link	Link	12	12	0.82	0.82	0.82	925	1.087	0.82	0.82	0.82	968
Digestive tract disorders	Erosion	Link	Link	23	23	0.43	0.45	0.52	1892	1.998	0.43	0.45	0.52	2102
		Link	Link	19	19	0.46	0.46	0.46	1874	1.944	0.46	0.46	0.46	1923
		Link	Link	16	16	1.00	1.00	1.00	898	898	1.00	1.00	1.00	957
Skin and appendages disorders	Pruritus	Link	Link	11	11	0.28	0.30	0.34	391	469	0.28	0.28	0.31	423
		Link	Link	13	13	1.00	1.00	1.00	1338	1.617	1.00	1.00	1.00	1388
		Link	Link	14	14	0.62	0.78	0.94	894	1.082	0.62	0.77	0.92	1048
Systemic disorders	Lethargy	Link	Link	23	23	0.38	0.43	0.52	2228	2.412	0.38	0.40	0.51	2346
		Link	Link	14	14	0.38	0.47	0.70	1464	1.708	0.38	0.47	0.70	1648
		Link	Link	15	15	0.90	0.97	1.00	774	796	0.90	0.96	1.00	823
Neurological disorders	Allergies	Link	Link	17	17	0.21	0.22	0.22	2240	2.286	0.20	0.20	0.20	2364
		Link	Link	13	13	0.87	1.01	1.18	33	33	0.76	0.80	1.05	67
		Link	Link	21	21	0.94	0.94	0.94	118	127	0.94	0.94	0.94	122

17 Webinar on signal detection and analysis

Classified as public by the European Medicines Agency

3. Pharmakovigilanz-Datenbank der Union

Datenanalyse im DWH – Signalvalidierung, -priorisierung und -auswertung

- Sollte die Analyse eine Vielzahl von statistisch ermittelten potentiellen Signalen ausgeben, dann obliegt es dem Betrachter eine dem Präparat entsprechende Auswahl zu treffen und sich diese eingehender zu betrachten.
- Dafür können verschiedene Kriterien genutzt werden.
- In der Regel erfordert die Auswertung eine eingehende Betrachtung der Fallbeschreibungen der Meldungen in denen der als Signal aufgekommene Begriff kodiert wurde.
- Anhand der Auswertung der Einzelmeldungen kann dann eine Schlussfolgerung gezogen werden, die dann eingetragen werden kann.

Webinare zu ‚adverse events‘ und ‚signal management‘

Anstehend:

- 13 January 2022: Webinar on adverse events collection and recording (advanced)
- 18-19 January 2022: Webinar on signal management – yearly statements and signal submission

Bereits stattgefunden: (Unterlagen online)

- 10 November 2021: Union pharmacovigilance database – Webinar on adverse event collection and recording
- 23-24 November 2021: Webinar on signal detection and analysis

<https://www.ema.europa.eu/en/events/union-pharmacovigilance-database-webinar-signal-detection-analysis>



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Kontakt:

Dr. Kathrin Schirmann
Ref. 316

kathrin.schirmann@bvl.bund.de