

Signal Detection – Herausforderung für kleine und mittelständische Unternehmen

Dr. Belal Naser¹ und Dr. Renald Hennig²

Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG¹, Salzgitter, und Scratch Pharmacovigilance GmbH², Butzbach

Signal Detection stellt insbesondere für MitarbeiterInnen in den Pharmakovigilanz (PV)-Bereichen in kleinen und mittleren Unternehmen (KMU) eine besondere Herausforderung dar. Einerseits erhalten solche Unternehmen relativ wenige Fallmeldungen an unerwünschten Arzneimittelwirkungen, so dass komplizierte statistische Verfahren zur Signal Detection kaum zum Einsatz kommen können. Andererseits – und dies gilt auch für große Unternehmen – ist die Qualität der erhaltenen Berichte über Nebenwirkungen häufig für eine medizinisch-wissenschaftliche Bewertung und letztendlich zur Signal Detection begrenzt. Ungeachtet dessen wird immer mehr bei Audits und Inspektionen danach gefragt, ob und wie Signal Detection vorgenommen wurde. Mängel finden sich dann auch im Bericht. Um dem vorbeugen zu können, werden im folgenden Beitrag die Probleme und Herausforderungen der Signal Detection aus der Sicht kleiner und mittlerer Unternehmen beleuchtet, die neuen gesetzlichen Rahmenbedingungen erläutert und Lösungsansätze vorgeschlagen.

1. Regulatorische Vorgaben

In dem kürzlich verabschiedeten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften [1] wird in § 29 ein neuer Absatz (1f) eingefügt. Danach ist der Inhaber der Zulassung bei Arzneimitteln, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, verpflichtet, die zuständige Bundesoberbehörde und die Europäische Arzneimittelagentur über neu entdeckte Risiken zu informieren, falls neue oder veränderte Risiken bestehen oder sich das Nutzen-/Risiko-Verhältnis bei dem Arzneimittel geändert hat. Damit besteht nach Inkrafttreten dieser AMG (Arzneimittel-

gesetz)-Novelle erstmals die Verpflichtung für alle Zulassungsinhaber, nicht nur Signal Detection zu betreiben, sondern die zuständige Bundesoberbehörde und die EMA (European Medicines Agency) zu informieren. Auch in weiteren neueren Regelwerken (Tab. 1) nimmt Signal Detection einen immer höheren Stellenwert ein. So sieht die neue EMA-Guideline zu Periodic Safety Update Reports bzw. die ICH (International Conference on Harmonisation)-Guideline E2C (R2) Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER) ein neues Kapitel zum Thema Signal Detection vor. Auch die kürzlich veröffentlichten [2] Guidelines on Good Pharmacovigilance

Practices (GVP) enthalten ein spezielles Modul für Signal Management (Nr. IX). An diese Vorgaben sollten sich auch die Behörden halten.

2. Definition

Eine der Herausforderungen für die PV (nicht nur in kleinen und mittelständischen Unternehmen) ist, dass der Begriff Signal bislang nur ungenau und unterschiedlich definiert ist bzw. war. Insbesondere fehlt bisher eine Definition im Arzneimittelgesetz. In der sog. 16. AMG-Novelle [1] ist von neuen Risiken die Rede. Im (demnächst veralteten) EudraLex Volume 9A [3] werden Signale an zahlreichen Stellen angesprochen und es wird empfohlen, wie damit umgegangen werden soll. Die Suche nach einer Definition für „Signal“ ist dort jedoch vergeblich. Dort heißt es lediglich: *“A signal of possible unexpected adverse drug reactions (ADRs) or changes in severity, characteristics or frequency of expected ADRs may be identified from many different sources of information by the Marketing Authorisation Holder, the Reference Member State, or any Concerned Member State”*.

Im Modul IX der GVP wird die Definition der CIOMS (Council for International Organisations of Medical Sciences) Working Group VIII [4] als Definition für Signal übernommen: *“Information that arises from one or multiple sources (including observations and experiments), which suggests a new poten-*

■ Tabelle 1

Auswahl an Regelwerken, die Signal Detection fordern.

Institution	Regelwerk		§ / Module / Section	Stand	Quelle
BMG	AMG	„16. AMG-Novelle“	§ 29 Abs. 1f (MAH) § 62 Abs. 5 Satz 3 (BOB)	25. Okt. 2012	Bundesgesetzblatt Jahrgang 2012 Teil I Nr. 50; S. 2192
HMA	Guideline on GVP	Signal management	Module XI Signal management	22. Juni 2012	EMA/827661/2011
HMA	Guideline on GVP	PSUR	VII.B.5.15 Overview of signals VII.B.5.16 Signal and risk evaluation	22. Juni 2012	EMA/816292/2011
ICH	Guideline E2C (R2)	PBRER	3.15 Overview of signals 3.16 Signal and risk evaluation	April 2012	EMA/CHMP/ICH/544553/1998
EC	Durchführungs- verordnung der EU	Chapter 3	Kapitel III Mindestanforderun- gen an die Überwachung der Daten in der EV	22. Juni 2012	http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:DE:PDF

tially causal association, or a new aspect of a known association, between an intervention and an event or set of related events, either adverse or beneficial, that is judged to be of sufficient likelihood to justify verificatory actions.“ Es wird jedoch in diesem GVP-Modul eingeschränkt, dass zum Zwecke der GVP nur neue Informationen bezüglich unerwünschter Reaktionen (und

nicht jener zum Nutzen) berücksichtigt werden sollen. Der selbe Wortlaut ist in der kürzlich finalisierten Durchführungsverordnung [5] zu finden: „bezeichnet ein Signal Informationen aus einer oder mehreren Quellen, einschließlich Beobachtungen und Experimenten, die einen neuen möglichen Kausalzusammenhang oder einen neuen Aspekt eines bekannten Zusam-

menhangs zwischen einer Intervention und einem Ereignis oder einer Reihe von – erwünschten oder unerwünschten – Ereignissen nahelegen, die für hinreichend wahrscheinlich gehalten werden, um eine Überprüfung zu rechtfertigen.“ Auch wenn diese Definition nicht jedem verständlich erscheint, steht dennoch erstmals in der EU eine offizielle Definition für ein Signal zur Verfügung.

■ AUTOR



Dr. Belal Naser

studierte Medizin an der Universität Heidelberg. Er promovierte am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg, Institut für Chemotherapie und Toxikologie, und war anschließend dort als wissenschaftlicher Angestellter tätig. Er ist seit 1991 in der Pharmaindustrie tätig. Seit 1995 ist er bei der Firma Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG in Salzgitter angestellt. Hier arbeitete er zunächst im Bereich Medizin, später in der Arzneimittelsicherheit. Seit 2005 ist er bei diesem Unternehmen als Head of Drug Safety/ Stufenplanbeauftragter und Qualified Person for Pharmacovigilance tätig.

■ AUTOR



Dr. Renald Hennig

bringt neben mehr als 14 Jahren Pharmakovigilanz-Erfahrung auch sein Interesse an der Vermittlung von Inhalten in seine Arbeit ein. Nach Abschluss des Medizinstudiums und ersten Erfahrungen in Radiologie und Nuklearmedizin führte ihn sein Weg in die Pharmaindustrie. Hier arbeitete er zunächst als Trainer und Trainingsleiter, später im Marketing. Seit 1998 liegt sein Wirkungskreis im Bereich Pharmakovigilanz, u. a. in globaler Verantwortung für eine Novartis Division, und seit 2007 in der Selbstständigkeit. Erfahrungen etwa im Bereich Risk Management und Audits werden ergänzt durch Ausbildungen im Bereich Business Management und Coaching.

3. Herausforderung

■ 3.1 Quantität der Fälle

Eine besondere Herausforderung für die Signal Detection in der PV bei KMUs ist die relativ geringe Zahl berichteter Fälle über Nebenwirkungen. Dies gilt sowohl für alle Fälle, die zu einem bestimmten Produkt (oder einer Produktgruppe) gemeldet werden, als auch für solche, die ein bestimmtes Ereignis betreffen. Eine Aufarbeitung dieser Daten mittels spezifischer statistischer Methoden, wie sie beispielsweise von der Eudra-Vigilance Working Group [6] empfohlen werden, kommt daher in aller Regel nicht in Betracht, da diese Methoden deutlich größere Fall-/Ereigniszahlen benötigen (in der Regel > 100.000), als KMUs zur Verfügung haben.

Diese Situation wird auch im GVP Modul IX [2] reflektiert: *“Use of statistical tools may not be appropriate in*

all situations. The size of the data set, the completeness of the available information and the severity of the adverse reaction(s) should be taken into account when considering the use of statistical methods and the selection of criteria for the Detection of signals.”

■ 3.2 Qualität der Fallberichte

Signale können sehr unterschiedlichen Ursprungs sein, z.B. können sie aus der Qualitätssicherung, präklinischen oder klinischen Studien, der Routine-Pharmakovigilanz oder pharmakoepidemiologischen Daten stammen. Insbesondere schließt dies das Spontanmeldewesen ein, aber auch aktive Surveillance Systeme, sowie nicht-interventionelle Studien und die wissenschaftliche Literatur.

Eine Hauptquelle für Signale stellt jedoch die Spontanmeldung dar. Je nach Art und Status der Produkte (wie zum Beispiel Produkte der besonderen Therapierichtungen) stammen die Meldungen zunehmend direkt von Verbrauchern (sogenannte “consumer reports”). Hier stellt sich immer wieder die Frage, ob Patient/Quelle identifizierbar sind, ob das verdächtige Arzneimittel auch bekannt ist und ob die mitgeteilten Daten für eine medizinisch-wissenschaftliche Bewertung ausreichend sind. Dieser Frage ist Teschke 2010 [7] am Beispiel von Spontanmeldungen zu einem pflanzlichen Präparat nachgegangen. Wie in Abb. 1 dargestellt, sind viele Daten, die für die Dokumentation und wissenschaftliche Bewertung eines Falles notwendig sind, entweder nicht oder nicht ausreichend übermittelt. So war bei 68 % der Fälle die Bezeichnung der Präparate nicht bekannt, bzw. wurde nicht gemeldet. Die genaue Zusammensetzung und das Extraktionsmittel (gerade bei pflanzlichen Produkten wichtig) wurden sogar bei 89 % bzw. 97 % nicht berichtet. Ein ähnliches Bild wird auch bei Fallberichten aus der wissenschaftlichen Literatur beobachtet [8], obwohl diese Berichte in der Regel vor Veröffentlichung einen Peer-Review-Prozess durchlaufen.

Die Bundesoberbehörden BfArM und PEI testen gerade ein neues Online-Meldeformular zur Meldung eines Verdachtsfalls einer Nebenwirkung durch Verbraucher (<https://verbraucher-uaw.pei.de/fmi/iwp/cgi?-db=Verbraucher-UAW&-loadframes>). Damit sollen Patienten und Verbraucher eine vereinfachte Möglichkeit bekommen, direkt Verdachtsfälle von Nebenwirkungen an die Behörden zu melden. Auf Basis von internationalen Erfahrungen erhofft man, dass die direkte Meldung durch Patienten dazu beitragen kann, Risikosignale frühzeitig zu erkennen. Es wird somit erwartet, dass in Zukunft die Zahl der Consumer Reports erheblich zunehmen wird.

4. Lösungsansätze

Vor dem Hintergrund geringer Fallzahlen stehen insbesondere KMUs vor einer besonderen Herausforderung – zusätzlich zu der Problematik oft mangelhafter Qualität der Berichte, die sich auch größeren pharmazeutischen Unternehmen stellt. Dieses Dilemma betrifft nicht nur Signal Detection, sondern den Kern der Pharmakovigilanz-Aktivität: die kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Profiles und die Implementierung entsprechender Maßnahmen. Viele PV-Verantwortliche

sind daher auf der Suche nach sinnvollen und umsetzbaren Lösungen.

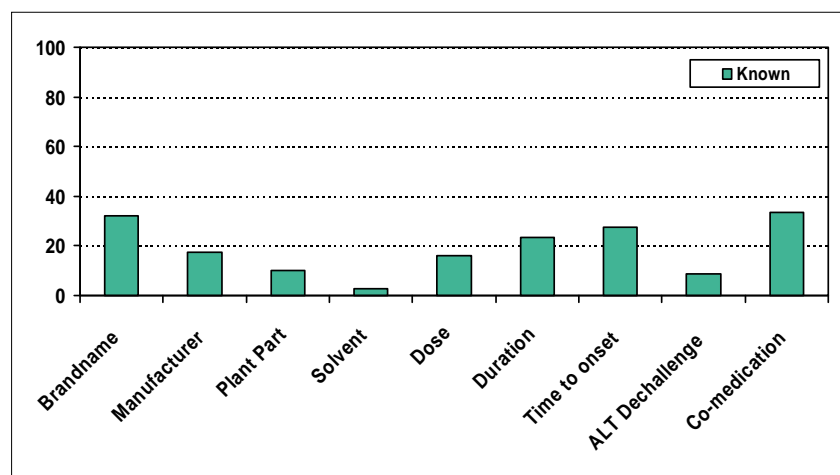
Allerdings: Es gibt keine einzelne optimale Lösung, die für alle Zulassungsinhaber und Produkte gilt. Erfreulicherweise wird dies auch von der EMA und den PV-Inspektoren erkannt. Im Modul IX [2] der GVP wird ausgeführt, dass “The method should be appropriate for the data set; for example, the use of complex statistical tools may not be appropriate for smaller data sets.” Welche Methode zum Einsatz kommt, liegt daher in der Hand der Verantwortlichen, insbesondere bei KMUs – aber nicht nur da.

Grundsätzlich sind zwei Methoden zu unterscheiden: die qualitative Bewertung (Medical Review) und die quantitative Bewertung (Statistical Analysis).

■ 4.1 Qualitative Bewertung (medizinische Bewertung von Einzelfällen)

Eine einzelne, gut dokumentierte Fallmeldung kann durchaus hinreichend für ein Signal sein (z.B. wenn das bisher unbekannte Ereignis nach wiederholter Medikation erneut auftritt (rechallenge positiv)). Daher bedarf es entsprechend qualifizierten und erfahrenen Personals. Neben guter Qualifikation auf regulatorischem Gebiet bedarf es auch guter medizinischer Kenntnisse, auch zu pharma-

■ **Abbildung 1**



Datenvollständigkeit (%) bei Spontanmeldungen (n=69); modifiziert nach [7].



Klinische Arzneimittelprüfung

C. Hinze, P. Meng, Ch. Gleiter

Monitoring und Management klinischer Studien

R. Eberhardt, C. Herrlinger

GCP Auditing – Methods and Experiences

Edited by the German Society for Good Research Practice

Klinische Arzneimittelprüfung
ISBN 978-3-87193-331-8



- € 74,00
- 2. vollständig überarbeitete Auflage 2012
- 14,8 x 21 cm, 324 Seiten, Broschur

Monitoring und Management klinischer Studien
ISBN 978-3-87193-389-9

- € 72,00
- 5. aktualisierte und erweiterte Auflage 2011
- 14,8 x 21 cm, 440 Seiten, Broschur

GCP Auditing – Methods and Experiences
ISBN 978-3-87193-356-1

- € 69,00
- 2. Auflage 2007
- 14,8 x 21 cm, 288 Seiten, Broschur

Zielgruppen

- Pharmazeutische und biotechnologische Industrie
- Medizinproduktehersteller
- Zulieferindustrie
- Auftragsforschungsinstitute
- Prüfarzte, Monitore, Auditoren
- Behörden



Bestellung:

Tel. +49 (0)8191-97000 358, Fax +49 (0)8191-97000 293
eMail: vertrieb-ecv@de.rhenus.com

[Onlineshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse – www.ecv.de](http://www.ecv.de)



**Institut für klinische
Forschung seit 1984**

**Klinische Studien Phase
I-IV, Planung, Durchführung,
Auswertung, Bericht, FDA-
Standard**

**Große Patientenzahlen
200 bis 2000 in kurzer Zeit**

Kürzeste Rekrutierungszeiten

**Lokale Monitore in
Deutschland, Großbritannien,
Bulgarien, Estland, Lettland,
Litauen, Polen, Rumänien,
Serbien, Slowakei, Slowenien,
Ungarn, Tschechien, Ukraine,
USA und Indien**

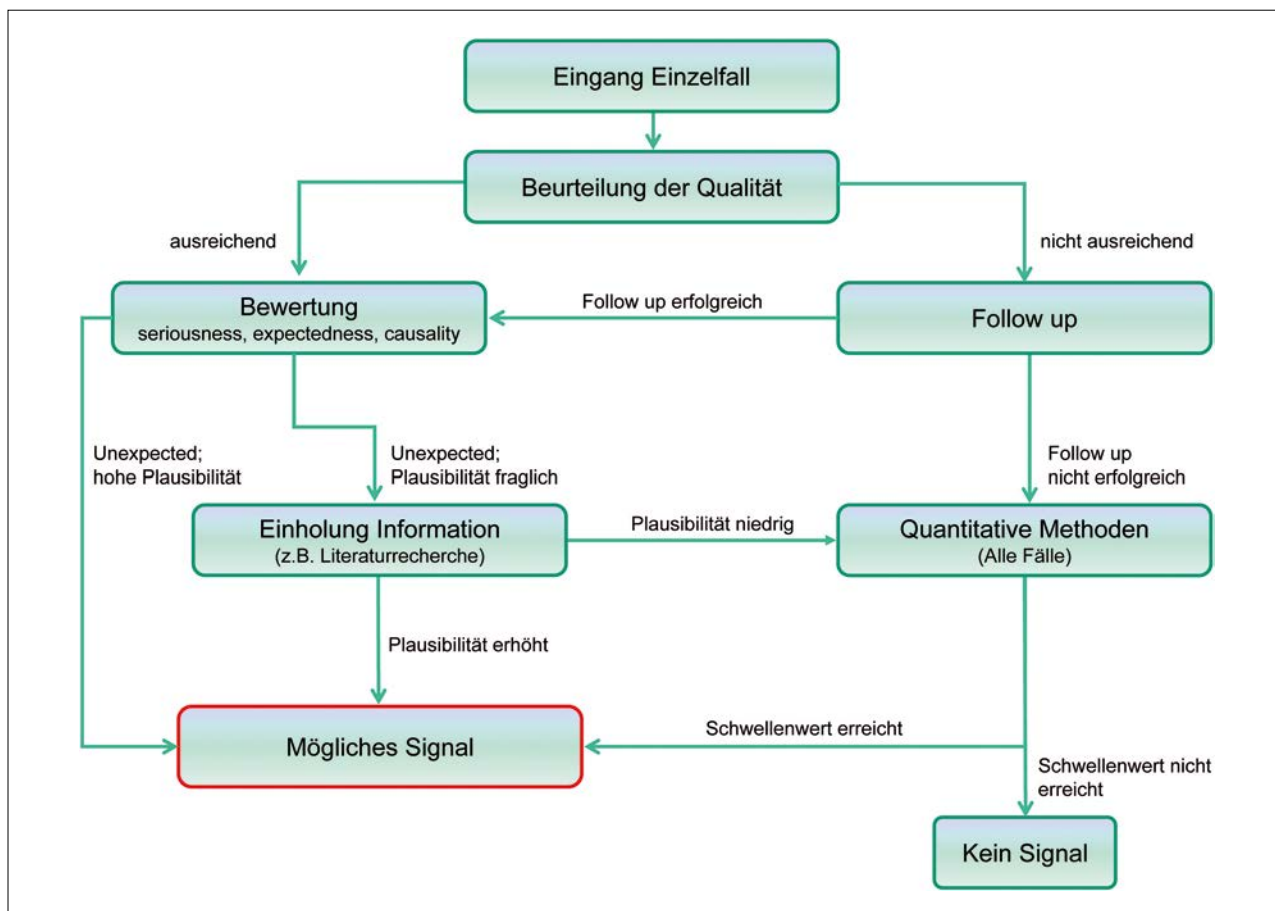
**Zentrales Projekt-
Management sowie
Koordination in Deutschland**

**Kurzfristig Monitoring-
Kapazitäten frei**

AtoZ-CRO GmbH
www.atoz-cro.de
Dr. med. K.-P. Klein
Leyenhaus 29, 51491 Overath
(nahe Köln) Tel. 02206-95990,
Fax: 02206-82063
E-Mail: info@atoz-cro.de



■ **Abbildung 2**



Signal Detection Flow Chart.

kologischen Eigenschaften des Präparates. Letzteres ist insbesondere relevant, wenn bestimmte Aufgaben und Verantwortlichkeiten (z.B. Signal Detection) externen Dienstleistern oder rein statistischen Verfahren überlassen werden.

Um das Risiko des Übersehens zu vermeiden oder zu minimieren, bieten sich Checklisten oder einfache Fließdiagramme an. Ein solches strukturiertes Vorgehen ist in Abb. 2 schematisch dargestellt.

Beim Eingang einer Nebenwirkungsmeldung wird der Fall zunächst danach beurteilt,

- ob die Qualität der Daten für eine weitere Bewertung ausreichend ist.
- ob er schwerwiegend ist oder nicht und
- ob er bekannt ist oder nicht (laut Fachinformation/SPC)

Die weitere Bewertung schließt insbesondere die Frage des Kausal-

zusammenhangs ein, wobei zeitliche und pathophysiologische Plausibilität, Ausgang der Nebenwirkung, alternative Ursachen u.a.m. beurteilt werden. Falls bei einem bisher unbekanntem Ereignis der Zusammenhang möglich erscheint und keine alternativen Ursachen für die Nebenwirkung erkennbar sind, legt dies ein Signal nahe. Es sei hier betont, dass dies nur eine Möglichkeit der medizinischen Bewertung darstellt. Manche Firmen und Behörden nutzen jedoch Algorithmen für die Kausalitätsbewertung, für die bisher allerdings keine Validierung vorliegt.

Auch wenn die bisher in Deutschland notwendige wissenschaftliche Bewertung im Rahmen der Meldung nach Inkrafttreten der „16. AMG-Novelle“ zukünftig nicht mehr verpflichtend ist, bleibt sie für die Beurteilung von Signalen unverzichtbar. Sollte die Datenlage bei der initialen Be-

wertung (ggf. trotz zusätzlicher Informationseinholung, z.B. über eine Literaturrecherche) für die Qualifizierung eines Signals nicht ausreichend, kann das Ereignis im Kontext anderer vergleichbarer Meldungen im Rahmen quantitativer Methoden später als Signal qualifiziert werden.

■ **4.2 Quantitative Methoden**

Bei dieser weitergehenden Form der Signaldetektion steht nicht der Einzelfall, sondern die gesamte Pharmakovigilanz-Datenbank im Fokus. Ähnlich wie bei der qualitativen Methode ist ein strukturiertes Vorgehen zu empfehlen. Es können – wenn sinnvoll – alle Produkte und alle Ereignisse in der Analyse betrachtet werden. Der Grundsatz ist: Vergleich von dem was ist, mit dem, was vorher war. Dies gilt sowohl für die hier vorgestellten relativ einfachen Varianten quantitativer Methoden, als auch für

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

sehr viel komplexere statistische Methoden, für die höhere Fallzahlen notwendige Voraussetzung sind. Zu den quantitativen Methoden gehören vorher festgelegte Zeiträume und, sehr wichtig, eine klare Definition, wann (auf jeden Fall) der Tatbestand eines Signals erfüllt ist. Die Signaldefinition kann ggf. produktspezifisch sein, wenn es gute Gründe dafür gibt.

Im ersten Schritt können z. B. absolute Fallzahlen und relative Abweichungen zum Vorzeitraum dargestellt werden. In einem nächsten Schritt können dann die entsprechenden Ereigniszahlen (möglichst auf MedDRA preferred term-Ebene) absolut und relativ (100 % = alle Ereignisse des Zeitraums) und deren relative Abweichungen zum Vorzeitraum dargestellt werden. Ein weiterer möglicher Schritt ist die Darstellung aller berichteten Ereignisse des zu betrachtenden Zeitraums (z. B. 6 Monate) in Form von System Organ Classes, z. B. als Kreisdiagramm – und auch hier mit dem Vergleich zum Vorzeitraum. Bei Überschreitung der vorher festgelegten Schwelle (Beispiele: fünf Reaktionen im Zeitraum; maximal doppelt so viele Ereignisse der gleichen Art im Vergleich zum Vorzeitraum; mehr als drei schwerwiegende Berichte pro Charge ...) liegt ein Signal vor.

Grundsätzlich gilt, dass die quantitative Bewertung allein nicht ausreicht, um den Prozess der Signal Detection abzuschließen. Es bedarf immer zusätzlich der klinischen Beurteilung: *“Irrespective of the statistical method used, where statistical reports are used to automate the screening of a database, signal Detection should always involve clinical judgement. The statistical method should therefore be a supporting tool in the whole process of signal Detection and subsequent validation.”* [2].

5. Weiteres Vorgehen

Liegt ein Signal vor, ist dies entsprechend zu dokumentieren, ein Qualitätscheck ist durchzuführen und die

nächsten notwendigen Schritte (siehe GVP Module IX) sind einzuleiten: Validierung des Signals, Analyse und Priorisierung, Bewertung, Maßnahmen.

- **Validierung:** Hier werden die gesammelten Daten und Erkenntnisse dahingehend weiter bewertet, ob eine hinreichende Evidenz über einen neuen möglichen Kausalzusammenhang oder einen neuen Aspekt eines bekannten Zusammenhangs zwischen einer Intervention und einem Ereignis vorliegt. Es wird daher besonderes Augenmerk auf die klinische Relevanz, Kausalität und auch die Qualifikation der Berichtenden gerichtet. Wichtig ist auch, ob die Information neu ist. Ist die Evidenz stark, die Qualifikation des Berichtenden hoch (medizinisch bestätigt), der Fall klinisch relevant, die Kausalität möglich und liegen ggf. schon ähnliche Informationen vor, gilt das Signal als validiert. In Tab. 2 ist ein fiktives Beispiel dargestellt. “Abdominal pain” und “rash” sind bereits bekannte Nebenwirkungen und sind de facto keine (neuen) Signale mehr. Dagegen wurden “headache” und “tachycardia” neu identifiziert. Aufgrund der Qualifikation und der medizinischen Bestätigung ist zu vermuten, dass “tachycardia” bereits jetzt als validiertes Signal

gesehen werden kann, während “headache” einer späteren, genaueren Überprüfung bedarf.

- **Analyse und Priorisierung:** Hier werden u. a. die Bedeutung des Signals für die Patienten, in Abhängigkeit von Schweregrad und Ausgang, Reversibilität und Präventibilität beschrieben. Dazu gehören auch Fragen nach Konsequenzen eines Therapieabbruchs, bzw. Alternativtherapien. Stärke und Konsistenz der Kausalitätsbewertung werden hier ebenso analysiert wie ein möglicher Einfluss auf die öffentliche Gesundheit (z. B. die Zahl möglicherweise betroffener Patienten). Validierung und Analyse erlauben dann, das Signal zu priorisieren, d. h. insbesondere einen Zeitrahmen zu bestimmen, innerhalb dessen das Signal weiter zu bearbeiten, bzw. ggf. abzuschließen ist. Auch dies wird dokumentiert.
- **Bewertung:** In der Bewertung wird die Notwendigkeit weiterer Datenerhebungen evaluiert. Dies schließt evtl. notwendige regulatorische Maßnahmen ein. Signale könnten auch in einem erweiterten klinischen Kontext (z. B. Standardized MedDRA Queries (SMQs)) bewertet werden.
- **Maßnahmen:** Die vorher durchgeführten Analysen führen zu der Empfehlung, entweder keine oder

■ **Tabelle 2**

Beispiel Signalvalidierung anhand der Qualifikation der Berichtenden.

Reaction	Qualification				
	Consumer	Others	Pharmacy	Physician	Unknown
Abdominal pain	32	1	13	1	0
Glaucoma	1	0	1	1	1
Headache	5	3	1	1	1
Tachycardia	2	1	2	4	1
Hepatitis	3	0	0	1	2
Insomnia	2	1	2	1	1
Rash	16	8	3	2	1

Fett gedruckt sind Beispiele für mögliche Signale.

weitere Maßnahmen durchzuführen. Die Entscheidung über ggf. weitere Maßnahmen geht in der Regel über die PV-Abteilung hinaus, und schließt naturgemäß oft auch betroffene Behörden mit ein. Mögliche Maßnahmen reichen vom weiteren Beobachten des Ereignisses (Close Monitoring), der Änderung der Produktinformationen (z. B. der Aufnahme neuer Nebenwirkungen oder Warnhinweise), über der Durchführung zusätzlicher Studien (z. B. Post Authorisation Safety Studies (PASS)) bis hin zum Rückruf und Ruhenlassen der Zulassung.

6. Schlussfolgerungen

Im Rahmen ihrer Pharmakovigilanz-Aktivitäten und -Verantwortung sind Zulassungsinhaber zur Signal Detection verpflichtet. Diese Aufgabe gilt nicht nur für multinationale Konzerne mit großen Pharmakovigilanz-Datenbanken, sondern auch für kleine und mittlere Unternehmen. Auch wenn sich KMUs bei der Suche nach Signalen vielen Herausforderungen stellen müssen, ist Signal Detection auch dort sinnvoll und umsetzbar. Abhängig von der Art der Produkte, der Quantität und Qualität der berichteten Nebenwirkungen, können mehrere Methoden – oft in Kombination – zum Einsatz kommen.

Die Prozesse, einschließlich der Signal Definition(en), müssen genau, z. B. in Standard-Arbeitsanweisungen, beschrieben werden. Besonders geeignet für die Aufgabe des Signal Management sind qualifizierte Personen mit fundierter Erfahrung sowohl in regulatorischer als medizinischer Hinsicht, entweder im Hause oder extern. Bei Delegation der Aufgaben (intern oder extern) ist eine schriftliche Vereinbarung zu unterzeichnen. Die Durchführung der Signal Detection und der Umgang mit identifizierten Signalen sind kontinuierlich zu überwachen. Das Ergebnis der Suche ist zu dokumentieren.

In gewisser Hinsicht ist Signal Detection, oder genauer das Signal Management, eine der Kernaufgaben der Pharmakovigilanz. Stufenplanbeauftragte, andere MitarbeiterInnen der PV und viele andere Funktionsträger sind hier gefordert. Es gibt deutliche Hinweise, dass Behörden zunehmend Wert auf gerade diesen Prozess legen.

LITERATUR

- [1] Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2012 Teil I Nr. 50, ausgegeben zu Bonn am 25. Oktober 2012; Seite 2192 ff.
- [2] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module IX – Signal management; http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf

- [3] Volume 9 – Pharmacovigilance – Medicinal Products for Human use and Veterinary Medicinal Products; http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9_10-2004_en.pdf
- [4] Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) – Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance: Report of CIOMS Working Group VIII; http://www.cioms.ch/frame_WGVIIIblurbDRAFT.htm
- [5] Durchführungsverordnung (EU) Nr. 520/2012 der Kommission vom 19. Juni 2012 über die Durchführung der in der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates und der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vorgesehenen Pharmakovigilanz-Aktivitäten; <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:DE:PDF>
- [6] Eudravigilance Expert Working Group (EV-EWG). Guideline on the use of statistical signal detection methods in the eudravigilance data analysis system; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011434.pdf
- [7] Teschke R. Black cohosh and suspected hepatotoxicity: inconsistencies, confounding variables, and prospective use of a diagnostic causality algorithm. A critical review. *Menopause*. 2010;17(2):426-40.
- [8] Teschke R, Bahre R, Genthner A. Suspected black cohosh hepatotoxicity-challenges and pitfalls of causality assessment. *Maturitas*. 2009;63(4):302-14.

Korrespondenz:

Dr. med. Belal Naser,
Stufenplanbeauftragter/
Head of Drug Safety,
Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG,
Bahnhofstr. 35,
38259 Salzgitter (Germany),
e-mail: belal.naser@schaper-bruemmer.de

WER ERFOLG WILL, BRAUCHT PROFIS, DIE DAS SPIEL VERSTEHEN.

Ihr Systemhaus für nationale und
internationale Regulatory Services.

Ihr Spezialist zur Internationalisierung
von pharmazeutischen Produkten jeder Art.
Studies, Regulatory Affairs, Vigilance, Marketing,
Distribution, Translations & Language Solutions.

+49 (0) 731 954 95 - 50 | info@orangeglobal.de | www.orangeglobal.de

orangeglobal

Medical Globalisation Provider