

Wegleitung
PSUR/Signalmanagement TAM

Identifikationsnummer: ZL404_00_003
Version: 1.2
Gültig ab Datum: 01.05.2023

Inhaltsverzeichnis

Wegleitung	1
1 Begriffsbestimmungen, Abkürzungen	3
1.1 Abkürzungen	3
2 Einleitung	3
3 Zielsetzung	3
4 Geltungsbereich	3
5 Mitgeltende Dokumente	3
6 Beschreibung	4
6.1 Allgemein.....	4
6.2 Inhalt und Format der Berichte	4
6.3 Fristen und Periodizität	5
6.4 Unterlagen.....	5
6.5 Anfragen.....	6
6.6 Sonstiges.....	6
7 Anhang: Inhalt und Struktur der Berichte nach VAM Art. 60 Abs. 1 (PSURs)	7

1 Begriffsbestimmungen, Abkürzungen

1.1 Abkürzungen

DLP	data lock point
HMG	Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz; SR 812.21)
KT	Kalendertage
PSUR	Periodic Safety Update Report
SMP	Signal Management Prozess
SPC	summary of product characteristics
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VAM	Verordnung vom 21. September 2018 über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung, SR 812.212.21)
VGVP	Regeln der Guten Veterinär Pharmacovigilance Praxis
VICH	Veterinary International Conference on Harmonization

2 Einleitung

Diese Wegleitung dient Swissmedic in erster Linie als Hilfsmittel, um die gesetzlichen Bestimmungen einheitlich und rechtsgleich anzuwenden. Der Gesuchstellerin soll durch die Publikation transparent gemacht werden, welche Anforderungen zu erfüllen sind, damit entsprechende Gesuche von Swissmedic möglichst rasch und effizient bearbeitet werden können.

Diese Wegleitung erläutert die Einreichungspflicht und Form zu PSUR bzw. jährlichen Berichten aus dem Signal Management Prozess (SMP) wie sie in der Pharmakovigilanz-Datenbank der EU eingereicht werden.

3 Zielsetzung

Diese Wegleitung beschreibt die Anforderungen an die Einreichung von PSUR bzw. jährlichen Berichten aus dem Signal Management Prozess und erläutert formelle und regulatorische Aspekte.

4 Geltungsbereich

Diese Wegleitung gilt für die Einreichung von PSUR bzw. jährlichen Berichten aus dem Signal Management Prozess für Tierarzneimittel.

5 Mitgeltende Dokumente

Mitgeltende Dokumente

VICH GL 29 (PHARMACOVIGILANCE)

Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP). Module: Signal Management (EMA/522332/2020)

6 Beschreibung

6.1 Allgemein

Gestützt auf Art. 60 VAM Abs. 1 muss die Inhaberin einer Zulassung für ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff der Swissmedic während vier Jahren nach der Zulassung periodisch und unaufgefordert einen aktualisierten Bericht über die Sicherheit (PSUR) dieses Arzneimittels einreichen. Der Beobachtungszeitraum des Berichtes muss das Verfügungsdatum miteinschliessen und danach lückenlos bis mindestens vier Jahre nach der Verfügung des Zulassungsgesuchs dauern. Gestützt auf Abs. 1^{bis} desselben Artikels kann für Tierarzneimittel der aktualisierte Bericht nach Absatz 1 in Form eines Jahresberichts mit den Ergebnissen und Schlussfolgerungen zur Nutzen-Risiko-Bilanz sowie Verweisen auf sachdienliche wissenschaftliche Fachliteratur, die im Rahmen des Signalmanagementprozesses in der Pharmacovigilance-Datenbank der Europäischen Union erfasst werden, eingereicht werden (Bericht aus dem Signal Management Prozess).

Bei Änderung der Zulassung nach bereits abgelaufener PSUR Pflicht, kann Swissmedic im Rahmen einer Auflage (Art. 16 Abs. 1 HMG) die Pflicht über die in Art. 60 VAM hinaus genannten Frist von vier Jahren, verlängern oder neu ansetzen.

Das Enddatum der PSUR Pflicht wird der Zulassungsinhaberin in der jeweiligen Verfügung mitgeteilt

6.2 Inhalt und Format der Berichte

A. Für periodische Berichte nach VAM Art. 60 Abs. 1 (PSURs)

Das Format richtet sich nach dem Punkt V. der Richtlinie VICH GL29 und dem Anhang der vorliegenden Wegleitung.

1. Tierarzneimittel, die ausschliesslich in der Schweiz zugelassen sind

- a) Angabe der Periode, über welche rapportiert wird
- b) Verkaufszahlen in der erwähnten Periode
- c) Inzidenz der gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen.
- d) Beschreibung der beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs / Nebenwirkungen)

2. Tierarzneimittel, die sowohl in der Schweiz, wie auch im Ausland zugelassen sind

Folgende Angaben müssen im Report aufgeführt sein:

- a) Unerwünschte Wirkungen international: Die erforderlichen Daten werden in der Richtlinie VICH GL 29 definiert und im Anhang der vorliegenden Wegleitung aufgeführt
Summarisch handelt es sich um folgende Eckdaten:
 - Angabe der Periode, über welche rapportiert wird.
 - SPC (summary of product characteristics), Markenname, Name des Herstellers und Zulassungsnummer
 - Angaben zu den von einer Heilmittelbehörde verlangten oder vom Hersteller selber eingeleiteten Massnahmen zur Gewährung der Arzneimittelsicherheit
 - Verkaufszahlen nach Ländern
 - Inzidenz von UAWs (siehe Berechnungsformel im Anhang)

- Allgemeine Einschätzung der Arzneimittelsicherheit mit Bezug auf die gemeldeten UAW's

b) Unerwünschte Wirkungen in der Schweiz Verkaufszahlen, sowie Inzidenz der gemeldeten UAW's in der Schweiz für die betroffene Periode.

B. Für jährliche Berichte aus dem Signal Management Prozess nach VAM Art. 60 Abs. 1^{bis}

Swissmedic akzeptiert grundsätzlich das gleiche Format wie in der EU für Berichte aus dem Signal Management Prozess verlangt. Abweichungen können auf Antrag der Zulassungsinhaberin genehmigt werden.

Im Rahmen des Signal Management Prozess (SMP) sollen Daten auf Signale laufend evaluiert und bestätigte Signale, welche zu einer Veränderung des Nutzen Risiko-Verhältnisses führen und/oder Massnahmen erfordern, Swissmedic gemeldet werden.

Der jährliche Bericht aus dem SMP soll eine Übersicht über das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels geben, sowie über bestätigte Signale, auch für Signale welche keine unmittelbaren Massnahmen erforderten oder zu keiner Empfehlung von solchen Massnahmen führten. Die Zulassungsinhaberin muss im jährlichen Bericht bestätigen, dass SMP kontinuierlich durchgeführt wurde und, dass alle Signale, welche Massnahmen erforderten, Swissmedic kommuniziert wurden.

Die gültigen Regeln der Guten Veterinär Pharmacovigilance Praxis (VGVP) sind unter Punkt 2 des Anhangs 3 VAM (SR 812.212.21) zu finden.

6.3 Fristen und Periodizität

Swissmedic richtet sich bei der Periodizität, die für die Vorlage der PSUR Berichte nach Art. 60 Abs. 1 einzuhalten ist, grundsätzlich nach den Vorgaben der Richtlinie VICH GL 29, die wie folgt aussehen:

- Alle 6 Monate für die ersten 2 Jahren nach der Zulassung
- Einmal pro Jahr für die nächsten 2 Jahre

Die Intervalle und Perioden der PSUR können nach dem „internationalen birthday“ (Datum der Erstzulassung im Ausland) des Präparates eingereicht werden. Die Anwendung des international birthday für die Einreichung und Periodizität des PSUR Berichtes erfolgt auf Antrag der jeweiligen Zulassungsinhaberin.

Die Berichte nach dem Signal Management Prozess werden einmal jährlich eingereicht. Das Einreichungsdatum kann sich nach demjenigen in der EU richten. Der Antrag erfolgt durch die Zulassungsinhaberin.

In der Regel sind alle Berichte innerhalb 90 KT ab dem data lock point (DLP) einzureichen.

6.4 Unterlagen

Zusammen mit dem Bericht muss ein Begleitschreiben eingereicht werden. Falls ein PSUR im Rahmen eines Zulassungsgesuches (z.B. Änderung der Arzneimittelinformation) eingereicht wird, muss das im Begleitschreiben zu diesem Gesuch vermerkt werden.

6.5 Anfragen

Anfragen sind zu richten an: vetvigilance@swissmedic.ch

6.6 Sonstiges

Neue Sicherheitssignale national wie international müssen Swissmedic ad hoc und unverzüglich gemeldet werden (Art. 59 HMG bzw. Art. 61 und 62 VAM).

Diese Verpflichtung bleibt nach Ende der 4 Jahresperiode nach Art. 60 Abs. 1 erhalten.

7 Anhang: Inhalt und Struktur der Berichte nach VAM Art. 60 Abs. 1 (PSURs)¹

Der PSUR muss Informationen zu den folgenden Arten von Meldungen unerwünschter Wirkungen / Fallbeschreibungen enthalten, die im überprüften Zeitraum eingegangen sind:

- Alle der Zulassungsinhaberin spontan gemeldeten unerwünschten Wirkungen bei Tieren und Menschen
- Alle von der zuständigen Behörde an die Zulassungsinhaberin weitergeleiteten unerwünschten Wirkungen
- Berichte aus Studien nach der Zulassung
- Alle verfügbaren Informationen über Untersuchungen zu einer unzureichenden Absetzfrist/Wartezeit, das Ausbleiben der erwarteten Wirksamkeit, unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Off-Label-Anwendung oder allfällige Umweltprobleme, die durch das Produkt unter normalen Anwendungsbedingungen verursacht wurden.
- Informationen über allfällige unerwünschte Wirkungen beim Menschen infolge des Verabreichens des Tierarzneimittels oder der Exposition gegenüber dem Tierarzneimittel

Der Bericht ist wie folgt zu strukturieren

1. Angaben zur Zulassungsinhaberin und zum Produkt

2. Fachinformation

Die neueste Fassung der betreffenden Fachinformation ist dem Bericht beizufügen.

3. Narrative Review zu den Fallbeschreibungen

4. Inzidenz unerwünschter Reaktionen

4.1 Absatzvolumen

4.2 Berechnung der Inzidenz unerwünschter Reaktionen

Es wird empfohlen, dass die Zulassungsinhaberin einen zweistufigen Ansatz zur Berechnung der Inzidenz von unerwünschten Wirkungen wählt.

Schritt 1

Zunächst sollte das Verhältnis zwischen der Zahl der Tiere, bei denen während eines bestimmten Zeitraums Reaktionen auftreten, und der in diesem Zeitraum verkauften Menge des Produkts berechnet werden:

Anzahl Tiere mit Reaktionen während des Zeitraums / Anzahl in diesem Zeitraum verkaufte Dosen

¹ Entspricht dem Inhalt des Punkts 6 der früheren Richtlinie EMEA/CVMP/183/96-Rev. 1

Diese Berechnung basiert auf Daten, die in der Regel genau sind und zuverlässig verwendet werden können, um Trends von einem PSUR zum nächsten zu überwachen. Ein Anstieg dieses Verhältnisses im Vergleich zu früheren PSURs kann auf ein mögliches Problem deuten und erfordert eine detailliertere Prüfung der Pharmacovigilance-Daten. Das Absatzvolumen ist nach Kalenderjahr aufzuschlüsseln, und das Verhältnis zwischen der Anzahl Tiere mit unerwünschten Reaktionen und der Menge des verkauften Produkts ist für jedes im Bericht berücksichtigte Jahr zu berechnen.

Schritt 2:

Die Inzidenz (%) unerwünschter Wirkungen ist durch Division der Gesamtzahl der Tiere mit unerwünschten Wirkungen im betrachteten Zeitraum durch die geschätzte Gesamtzahl der im Berichtszeitraum behandelten Tiere und Multiplikation mit 100 zu berechnen.

$$\% \text{ Inzidenz} = (\text{Anzahl Tiere mit unerwünschten Reaktionen im Zeitraum} \times 100) / (\text{geschätzte Anzahl im Zeitraum behandelte Tiere})$$

Es wird erwartet, dass in Schritt 1 die prozentuale Inzidenz auf der Grundlage der Gesamtzahl der Tiere mit unerwünschten Reaktionen ausgehend von allen Meldungen der Kategorien A, B und O/O1 berechnet wird. Diese Berechnung kann dann unter Ausschluss der Meldungen der Kategorie O/O1x überarbeitet werden, so dass die abschliessende Berechnung nur noch auf Meldungen der Kategorien A und B (Kausalität "wahrscheinlich" bzw. "möglich") beruht.

Die in die Berechnung der Inzidenz einbezogenen Werte müssen begründet werden. Es wird erwartet, dass die Werte, die für die Schätzung der Anzahl behandelter Tiere verwendet wurden, für die Anwendungsbedingungen des Tierarzneimittels repräsentativ sind. Bei der Berechnung der Anzahl der in einem bestimmten Zeitraum behandelten Tiere sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

- Bei einigen Tierarzneimitteln entspricht die Anzahl der verkauften Dosen (Produkteinheiten) der Anzahl der behandelten Tiere (z. B. Anthelminthika-Boli, Flohhalsbänder). Bei Tierarzneimitteln in Form von Pasten, Aerosolen, Augen-/Ohrenpräparaten oder anderen Formulierungen, bei denen anzunehmen ist, dass jede Produkteinheit (z. B. Spritze, Einzeldosis-Pipette) für die Behandlung eines einzelnen Tieres verwendet wird, ist davon auszugehen, dass die Zahl der verkauften Einheiten der Anzahl der behandelten Tiere entspricht.
- Bei den meisten Tierarzneimitteln ist die Zahl der behandelten Tiere abhängig von folgenden Punkten:
 - **empfohlenes Behandlungsschema** (empfohlene tägliche Behandlungsdosis (mg/kg) x Behandlungsdauer (Tage)), wie in der bewilligten Fachinformation angegeben. Wenn in der Fachinformation eine Spanne für die Dosis oder die Therapiedauer angegeben ist, ist die Inzidenz auf der Grundlage eines Worst-Case-Szenarios zu berechnen (d.h. obere Grenze des Dosisbereichs und/oder der Therapiedauer). Neben der Worst-Case-Berechnung ist es zulässig, alternative Beurteilungen der Inzidenz auf der Grundlage bekannter Anwendungsbedingungen des Produkts anzugeben. Entsprechende alternative Berechnungen sind zu begründen.
 - **Durchschnittliches Gewicht der Zielpopulation** (kg)
 - **Menge des verkauften Produkts**

Ein Teil der Tierarzneimittel wird für mehr als eine Zieltierart verwendet. In diesem Fall ist es schwierig, die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen bei den einzelnen Tierarten zu berechnen. Es wird jedoch vorgeschlagen, das Verhältnis für jede Art auf der Grundlage der vermuteten Anwendungsbedingungen des Produkts zu berechnen (Verkaufsmenge/Zieltierart). Die entsprechenden Informationen sind für die zuständigen Behörden wichtig, auch wenn sich diese bewusst sind, dass solche theoretischen Berechnungen nicht genau sind.

Eine Reihe von PSURs wird keine Meldungen unerwünschter Reaktionen enthalten. In diesen Fällen ist es nicht möglich, die Inzidenz von unerwünschten Wirkungen zu berechnen.

5. Meldungen von anderen Quellen

6. Allgemeine Sicherheitsbewertung

Der PSUR hat eine knappe kritische Analyse und Stellungnahme zum Nutzen-Risiko-Profil des Produkts zu beinhalten, die von einer/m entsprechend qualifizierten Expert/in für Pharmacovigilance verfasst wurde. Dieser Abschnitt hat Folgendes zu enthalten:

- Informationen über frühere Massnahmen, die entweder von den Zulassungsbehörden oder der Zulassungsinhaberin aufgrund von Sicherheitsproblemen ergriffen wurden und
- neue wichtige Informationen zu den folgenden Punkten:
 - Hinweise auf eine bisher nicht identifizierte Toxizität
 - erhöhte Häufigkeit im Zusammenhang mit der bekannten Toxizität
 - Arzneimittelinteraktionen
 - Überdosierung und deren Behandlung
 - unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit Off-label-Anwendungen
 - unerwünschte Wirkungen beim Menschen im Zusammenhang mit der Anwendung des Produkts

Für jeden dieser Punkte ist zu vermerken, wenn wesentliche Informationen fehlen.

7. Wichtige nach dem Datenstichtag eingegangene Informationen

8. Falls verfügbar: Beschreibung der einzelnen Fälle (PSUR Line Listings)

Änderungshistorie

Version	Beschreibung	sig
1.2	Neues Layout, keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
1.1	HMV4 aus Dateinamen und Titel entfernen Keine inhaltlichen Anpassungen	dei
1.0	Ersterstellung	muc, fg