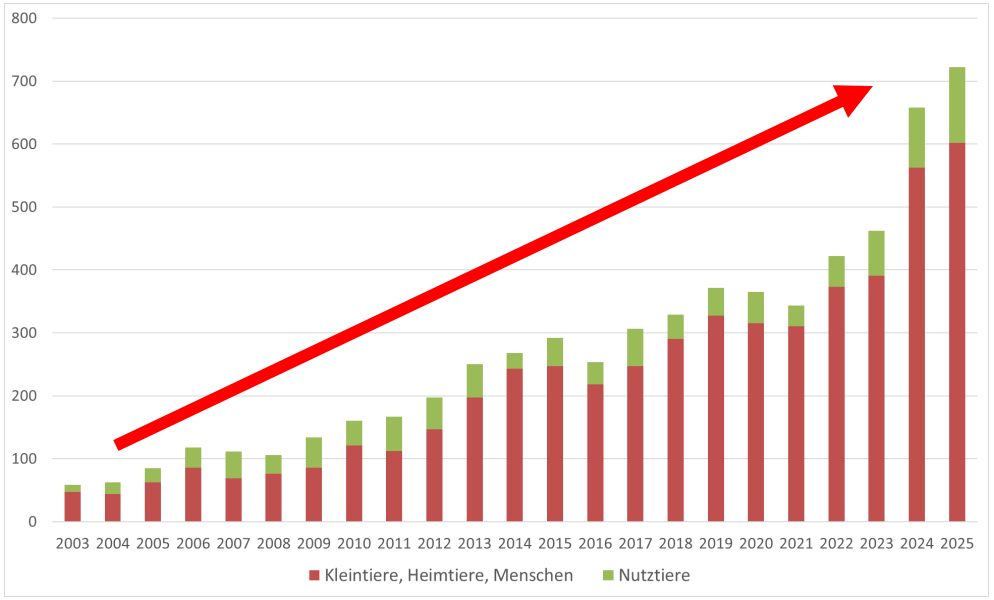
swissmedic

Evergreens Pharmacovigilance Tierarzneimittel: Behind the Scenes der Arzneimittelsicherheit

Cedric Müntener & Michaela Weber, Veterinary Assessoren
Abteilung Tierarzneimittel, Bereich Zulassung und Vigilanz Arzneimittel

Fakt: Anzahl Meldungen & Signale steigen jedes Jahr



- Zunahme der Anzahl Meldungen von 10-15% pro Jahr & zunehmende Anzahl Signale
- Ressourcen müssen effizient eingesetzt werden

Fristgerechte, klare und effiziente Kommunikation erlaubt die zunehmende Anzahl der Meldungen und Signale adäquat und effizient zu bewältigen

Dazu einige Beispiele von hinter den Kulissen der täglichen PV-Arbeit…

swissmedic

swissmedic

PV-Meldungen & PSURs

Kausalitätsbeurteilung: «Labeled» oder «nicht labeled»?

- Was betrachtet Swissmedic als «labeled»?
  - **Unerwünschte Wirkungen gelten als «labeled» wenn unter der Rubrik 4.6 aufgelistet**
    - Auflistung unter Rubriken 4.4, 4.5 und 5.x gilt für unerwünschte Wirkungen/Nebenwirkungen nicht als «labeled»
  - **Spezifische VeDDRA terms** gegenüber «conceptually labeled» bevorzugt
    - Nebenwirkungen sollen als **VeDDRA low level term** (LLT) aufgelistet werden
    - Fall-spezifische Interpretation bei plausiblem Mechanismus möglich
    - Beispiel neurologische Störungen: von Lethargie bis Konvulsionen möglich

- Grundlage für Kausalitätsbeurteilung ist einzig die schweizerische Arzneimittelinformation
  - Auflistung in EU SPC ~~gilt nicht~~ ist keine Grundlage für Kausalitätsbeurteilung oder «labeled»/»unlabeled», Anpassung der CH AI über Signal möglich (Tierarzneimittel-spezifisch)

PV-Meldungen: Do's and Dont's

DO…	DO NOT…
Alle verfügbaren Unterlagen zum Fall senden, inkl. Bilder, Röntgenbilder, Laborberichte, …	Referenzen zu nicht verfügbaren Unterlagen («as shown in…») verwenden
Bei aus EVvet importierten Fällen EVvet/worldwide number angeben (Link zur Originalmeldung; Angabe unter narrative)	Aus EVvet importierte Fälle mit einziger Quelle «regulatory authority» einreichen
Kausalitätsbeurteilung von aus EVvet importierten Fällen muss sich spezifisch auf das eigene Tierarzneimittel beziehen	Kausalitätsbeurteilung für aus EVvet importierte Fälle übernehmen, weil Beurteilung für Tierarzneimittel einer anderen Zulassungs-inhaberin gilt
Interne Identifizierung der importierten Fälle mitteilen (dokumentiert Aufnahme in eigene Datenbank)	Identifizierung von anderen Zulassungs-inhaberinnen zur internen Ablage übernehmen

Von Tox Info Suisse übermittelte Fälle: Menschenexpositionen

- **Vertragliche Abmachung Swissmedic – Tox Info Suisse**
  - Übermittlung der Fälle von Tier- und Menschenexpositionen mit Tierarzneimitteln
  - Fälle während telefonischer Beratung (24/7) aufgenommen
  - Übermittlung an Swissmedic in XLS-Format, Originaltext von Tox Info Suisse

- **Ziel: Einblick in Risiken für Anwender von Tierarzneimitteln und deren Familien**
  - Verwechselungen, Aufnahme durch Kinder, irrtümlicher Kontakt,…

- Weiterleitung an Zulassungsinhaberinnen in XLS-Format, unverändert (kein Text/keine Beurteilung von Swissmedic)
  - **Beurteilung nur für spezifische Fälle verlangt**: symptomatische Menschen-expositionen, orale Aufnahmen, alle Expositionen von Kindern (inkl. orale Aufnahme)

- Betroffene Tierarzneimittel: alle in einem Haushalt verfügbaren Tierarzneimittel → langfristige Anwendung durch Besitzer, häufig in Tabletten- oder Spot-On-Form

Beurteilung der Anwendersicherheit / Menschenexpositionen

- **Anwendersicherheit ist integraler Bestandteil eines Zulassungsdossiers** (Part III, URA)
  - Zulassungsinhaberin muss jederzeit in der Lage sein, Risiken für Anwender und deren Familien zu evaluieren und wenn nötig risikomindernde Massnahmen vorzuschlagen
  - Anfragen von Swissmedic zu Beurteilungen oder Vorschlägen für risikomindernden Massnahmen sind nicht optional

  - Folgende Antwort ist in diesem Kontext nicht akzeptabel: «Our medical team is specialized in animal health and does not possess the expertise required to perform medical evaluations, causality assessments, or clinical interpretations for human exposure cases. Consequently, … is **not in a position to provide comments or assessments on symptomatic reports** following human exposure to VMPs.»

- VGVP-Richtlinien der EU bezüglich Menschenexpositionen nicht automatisch für die Schweiz gültig → Nationale Gesetzgebung erlaubt spezifische Beurteilungen zu verlangen

PSURs: periodische Berichte über die Sicherheit

- PSURs können **nur für 4 Jahre ab Initialzulassung** verlangt werden
  - Swissmedic hat keinen Zugang zu EVVet und signal management in der EU
  - Zusammenfassung, Daten für alle Länder mit einer gültigen Zulassung und Analysen (+ line listings) müssen Swissmedic eingereicht werden (VICH GL 29, Wegleitung)
  - Referenzen zu EU-Datenbanken sind nicht möglich (z.B. «cases are described in EVvet»)
  - Keine Einreichung nach der 4-Jahresperiode ohne spezifische Auflage (z.B. neue Zieltierart,…)
  - Alternative Periodizität kann **auf Anfrage der Zulassungsinhaberin** akzeptiert werden

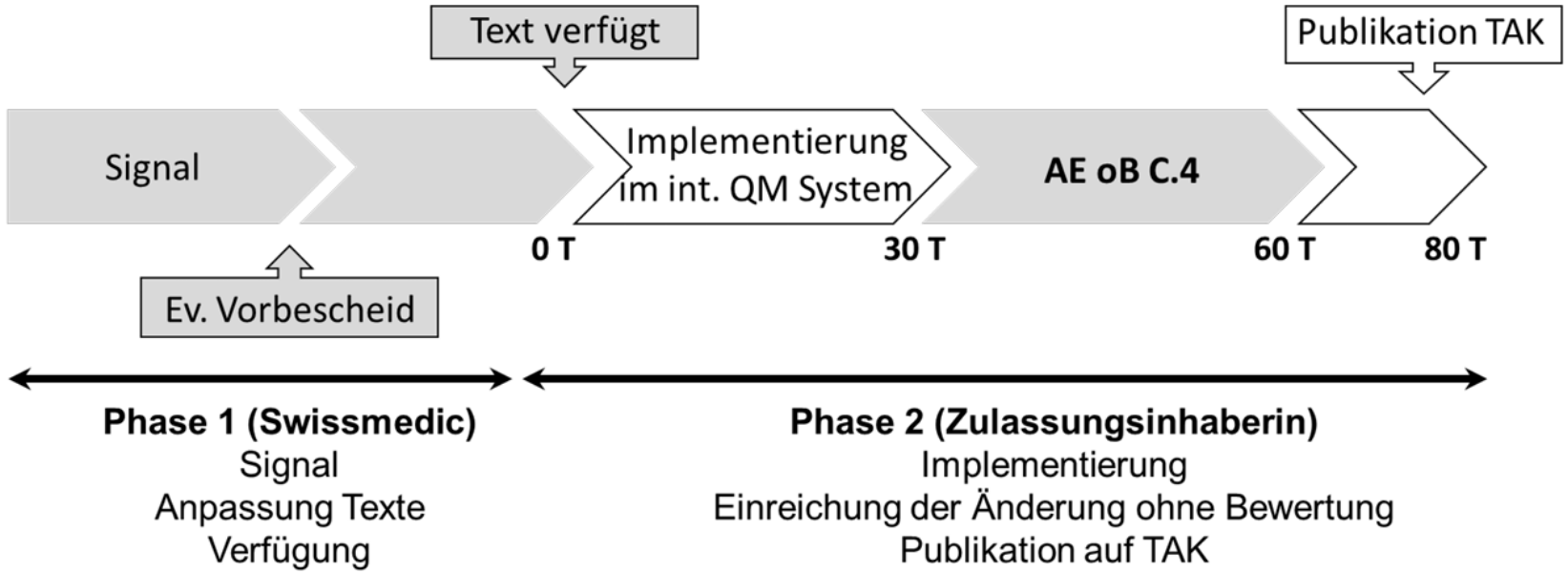
- Annual statement gemäss Art. 60 Abs. 1bis VAM entspricht Minimalanforderungen nicht (Wegleitung bereits angepasst. Anpassung VAM braucht etwas Zeit)

- Massnahme nach Begutachtung PSUR durch ausländische Behörde (ausserhalb EU)
  → Änderung G.I.4 in der Schweiz

swissmedic

Signale

Allgemeines Verfahren für Signale



Elemente in grauer Farbe: Zuständigkeit Swissmedic, Elemente in weisser Farbe: Zuständigkeit Zulassungsinhaberin

Phase I: Textvorschläge und Modifikationen sollen auf Formular oder Begleitbrief eingereicht werden
FI/PB-Entwurf erst nach der Verfügung des Signals, zusammen mit AE oB C.4 einreichen.

Gesuchstypen nach identifizierten Risiken: Signale und PSURs

Quelle der identifizierten Risiken	Gesuchstyp / Verfahren
Signal (Zulassungsinhaberin)	Einreichung mit Formular Signal Notification, Nach Verfügung, Einreichung AE oB C.4
Signal in der EU (CVMP, Referral)	Einreichung mit Formular Signal Notification, Nach Verfügung, Einreichung AE oB C.4
Signal durch Swissmedic eröffnet	Eröffnungsschreiben von Swissmedic Nach Verfügung, Einreichung AE oB C.4
PSUR Ausland	AE mB G.I.4 (**mit Unterlagen**, inkl. Assessment Report)
PSUR in der Schweiz	AE mB G.I.3

Signale: Do's and Dont's

DO…	DO NOT…
Nur ein Formular für alle VeDRRA terms **mit demselben vorgeschlagenen outcome** (Änderung / close monitoring / keine Massnahme)	Einreichung eines Formulars pro VeDDRA term (Zeit- und Ressourcenintensiv)
Angepasste Version der Arzneimittelinformation erst mit der AE oB C.4 einreichen	Mehrere Entwürfe der Arzneimittelinformation während vor Verfügung des Signals einreichen
Vorschläge und Modifikationen auf angepasstem Formular oder auf einem Brief einreichen	Angepasster Entwurf der Arzneimittelinformation mit Vorschlägen (inkl. in Kommentaren) vor Verfügung des Signals einreichen
Modifikationen gemäss Verfügung intern vor Einreichung einer AE oB C.4 implementieren	Verfügter Textwortlaut ändern oder zusätzliche Anpassungen mit AE oB C.4 einreichen
Zusammenführung und gemeinsame Verfügung mehrerer Signale kann beantragt werden	Anpassungen verschiedener Signale für dasselbe Tierarzneimittel für die Einreichung der AE oB C.4 kombinieren

Signale: Fristen zur Einreichung und Inhalt

- **Fristen**
  - **Signal durch ausländische Behörde eröffnet**: **30 Tage** ab Beginn der Evaluation / Kenntnis durch Zulassungsinhaberin
  - **Durch ausländische Behörde verlangte Massnahmen (inkl. close monitoring)** : **30 Tage** ab Kenntnis durch die Zulassungsinhaberin
- **Inhalt der eingereichten Signale (Ausnahmen nur in begründeten Fällen)**
  - Alle relevanten Daten wie Kontext, Analysen, **Verkaufszahlen, Anzahl behandelter Tiere, Inzidenz**
  - **Statistische Evaluation**: Disproportionalitätsanalyse mit reporting odds ratio (RORs; mit Intervall)
  - **Assessment Report ausländischer Behörde** (sobald verfügbar; **nicht optional**)
  - Vorgesehene Massnahmen, Vorschlag für Anpassungen der Arzneimittelinformation in einer Amtssprache, finaler Wortlaut sobald verfügbar
  - Fristen, z.B. bei ausländischen Behörden wenn bekannt (z.B. Datum der nächsten Berichte, Assessment, …)
- Antworten zu Fragen von Swissmedic sind nicht optional
- Swissmedic hat keinen Zugang zu signal management in der EU (nur public part von IRIS)

«PV-Änderungen» nach Anpassung zu QRDv9.x in der EU (EU G.I.18)

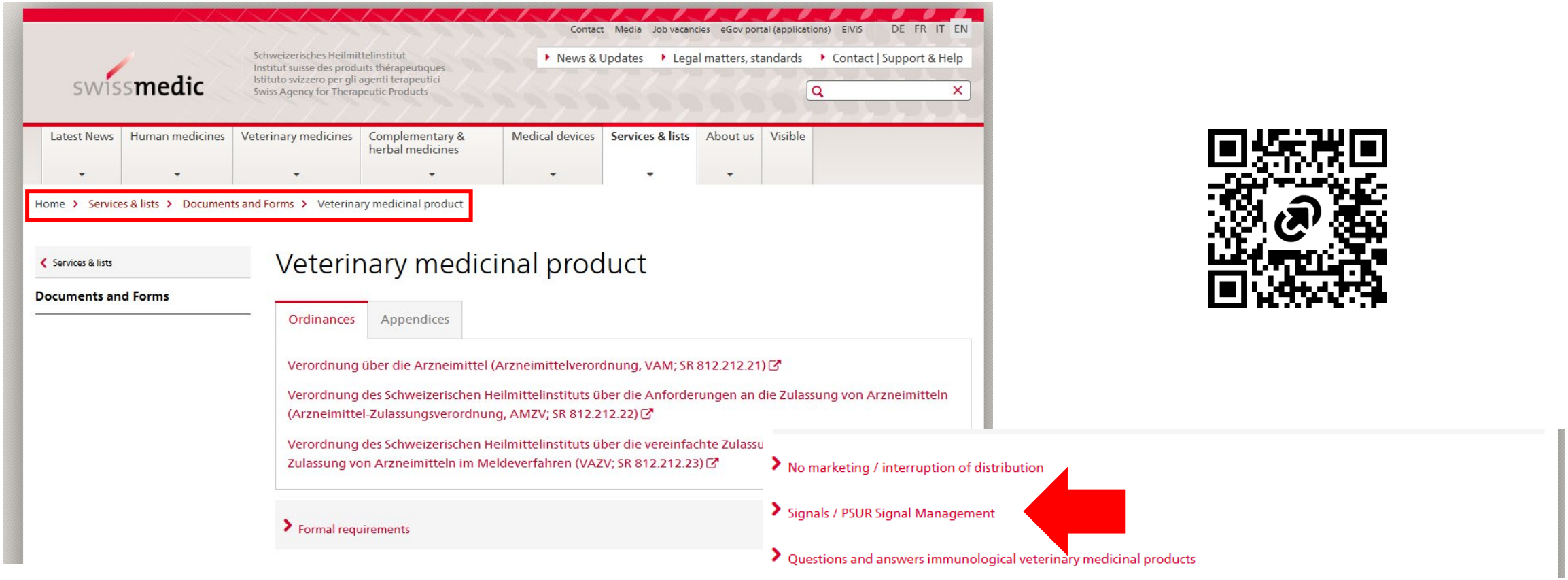
- Nutzenanalyse der Änderung für die Arzneimittelinformation in der Schweiz
  - Notwendig? Mehrwert der Anpassungen?
  - Wie gut integriert sich die Anpassung mit dem genehmigten Text in der Schweiz?
  - Änderung darf bereits genehmigte Informationen (Indikationen, Warnhinweise, …) nicht widersprechen
- Sind Unterlagen oder Daten von Studien verfügbar?
- Falls keine Unterlagen verfügbar sind, sollen Informationen über den Hintergrund geliefert werden:
  - Wieso und wann wurde der Text in der EU angepasst?
  - Wer verlangte die Anpassung? EMA/nationale Behörde? Interne Überprüfung? Signal?
  - Relevanz der Anpassung für die Schweiz?

- Einreichung als AE mB G.I.4 (**mit Unterlagen**) oder G.I.z (**keine Daten**; s. oben)
- Bearbeitung von Änderungen ohne Unterlagen und Angaben zum Hintergrund sind Zeit- und Ressourcenintensiv

Take home

- Die Bearbeitung von Meldungen und Signalen ist nur bei korrekter Einreichung effizient («Lesen Sie die Wegleitung»).
- **Pharmacovigilance ist kein Ratespiel**. Anfragen für zusätzliche Informationen und Detektivarbeit sind Zeit- und Ressourcenintensiv. Oft ineffizient.
- Fristen zur Meldung von Signalen müssen eingehalten werden.
- Eine vollständige und korrekte Einreichung schont **auf beiden Seiten** Ressourcen und Zeit. Verzögerungen können zu höheren Kosten führen.

«Zu Risiken und Nebenwirkungen…
… lesen Sie die Wegleitungen!»



https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/documents/tierarzneimittel_hmv4.html