

## **Guide complémentaire Signaux relatifs MUH**

**Numéro d'identification:** MU101\_20\_001

**Version:** 9.1

**Date de validité:** 13.06.2023

## Sommaire

<b>Guide complémentaire</b> .....	<b>1</b>
<b>1</b> <b>Abréviations</b> .....	<b>3</b>
<b>2</b> <b>Dispositions régissant l’annonce de signaux</b> .....	<b>3</b>
<b>3</b> <b>Introduction</b> .....	<b>4</b>
<b>4</b> <b>Objectif</b> .....	<b>4</b>
<b>5</b> <b>Champ d’application</b> .....	<b>4</b>
<b>6</b> <b>Signaux des firmes (signaux évalués par les titulaires d’autorisation)</b> .....	<b>4</b>
6.1      Signaux des firmes à potentiel de risque grave (emerging safety issues selon la définition donnée dans le GVP Module IX) .....	5
6.2 <b>Signaux des firmes sans potentiel de risque grave (ne correspondant pas à la définition des <i>emerging safety issues</i>)</b> .....	<b>6</b>
6.2.1 <b>Signaux des firmes sans potentiel de risque grave : adaptations de l’information sur le médicament</b> .....	<b>6</b>
6.2.2 <b>Signaux des firmes sans potentiel de risque grave et ne nécessitant pas d’adaptation de l’information sur le médicament</b> .....	<b>6</b>
<b>7</b> <b>Signaux évalués par des autorités étrangères (signaux d’autorités)</b> .....	<b>6</b>
7.1 <b>Déclaration de signaux ainsi que de l’ouverture de procédures de réexamen de la sécurité ou de l’efficacité par des autorités étrangères</b> .....	<b>6</b>
7.1.1    Mise en œuvre des mesures de réduction des risques (signaux d’autorités) .....	8
7.2 <b>Déclaration de résultats relatifs à la sécurité et à l’efficacité issus de procédures PSUR/PBRER/PSUSA ouvertes par des autorités étrangères</b> .....	<b>9</b>
7.3 <b>Exigences de déclarer les signaux pour les médicaments portant le statut d’autorisation « Principe actif connu (PAC) »</b> .....	<b>9</b>
<b>8</b> <b>Facturation des émoluments</b> .....	<b>9</b>
<b>9</b> <b>Mise en œuvre de mesures de réduction des risques concernant des médicaments à base de principes actifs connus, des biosimilaires et des médicaments en co-marketing</b> .....	<b>10</b>
<b>10</b> <b>Exigences formelles envers la déclaration d’un signal</b> .....	<b>10</b>
<b>11</b> <b>Informations relatives au dépôt d’une demande « Modification des informations sur le médicament » dans le cadre des évaluations des signaux par Swissmedic</b> .....	<b>11</b>

## 1 Abréviations

EI	Effet(s) indésirable(s) d'un médicament
EMA	Agence européenne des médicaments
FDA	Food and Drug Administration
GVP	Guideline on good pharmacovigilance practices
GVP Module IX	Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management
LPT <sub>h</sub>	Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques RS 812.21)
MUH	Médicament à usage humain
MHRA	Medicines & Healthcare products Regulatory Agency
OE-Swissmedic	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 14 septembre 2018 sur ses émoluments (OE-Swissmedic ; RS 812.214.5)
OEMéd	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 9 novembre 2001 sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments, OEMéd; RS 812.212.22)
OMéd	Ordonnance sur les médicaments (RS 812.212.21)
PA	Procédure administrative
UE	Union européenne

## 2 Dispositions régissant l'annonce de signaux

L'obligation d'annoncer à Swissmedic les signaux relatifs à des médicaments ainsi que les délais impartis pour ce faire sont ancrés dans la loi sur les produits thérapeutiques (art. 59 LPT<sub>h</sub>) et dans l'ordonnance sur les médicaments (art. 61, 62 et 63 OMéd).

Par ailleurs, la directive européenne *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management* énonce les exigences relatives aux aspects scientifiques, qualitatifs et réglementaires de la gestion des signaux. Les principaux termes employés dans le domaine de la pharmacovigilance sont définis dans le document « *GVP Annex I - Definitions* ».

Pour une compréhension commune, Swissmedic s'appuie sur les définitions convenues dans l'espace européen, qui sont énoncées dans la directive *GVP Module IX* en vigueur ainsi que sur les définitions figurant dans l'annexe actuelle « *GVP Annex I – Definitions* ».

### 3 Introduction

Dans le cadre de la gestion des signaux et des risques, tout signal de sécurité concernant un médicament ou un principe actif autorisé par Swissmedic est considéré comme potentiellement pertinent pour le profil bénéfice-risque du médicament concerné, que le signal provienne de Suisse ou de l'étranger.

Les titulaires d'autorisation de médicaments sont tenus de déclarer à Swissmedic tout élément nouveau et toute évaluation pertinents pour le profil bénéfice-risque du médicament (art. 59, al. 2 LPT<sup>h</sup>). En vertu de l'art. 28 OMéd, lesdits titulaires sont également tenus d'adapter l'information sur le médicament en fonction de l'état actuel des connaissances techniques et scientifiques ainsi que des faits et résultats nouveaux.

Swissmedic contrôle régulièrement, notamment dans le cadre d'inspections de pharmacovigilance, que les titulaires d'autorisation respectent leurs obligations déclaratives.

Le cas échéant, Swissmedic peut aussi réexaminer périodiquement le profil bénéfice-risque de médicaments individuels ou de groupes de médicaments. Ce travail s'inscrit dans le cadre d'une procédure administrative (PA) prévue par l'art. 16c LPT<sup>h</sup> et l'art. 14 OMéd.

### 4 Objectif

Le présent guide complémentaire décrit les obligations d'annoncer les signaux qui incombent aux titulaires d'autorisation ainsi que la mise en œuvre en temps utile des mesures de réduction des risques (p. ex. l'adaptation de l'information sur le médicament) qui découlent de l'évaluation de ces signaux.

Le présent guide complémentaire n'a, en revanche, pas pour objet d'évoquer l'obligation d'annoncer les effets indésirables des médicaments.

### 5 Champ d'application

Le présent guide complémentaire s'applique à la division Sécurité des médicaments concernant les obligations d'annonce des signaux de médicaments à usage humain ainsi que la mise en œuvre de mesures de réduction des risques par les titulaires d'autorisation.

### 6 Signaux des firmes (signaux évalués par les titulaires d'autorisation)

Les signaux de sécurité ainsi que les signaux relatifs à l'efficacité (au plan national et international) évalués par les titulaires d'autorisation, pertinents pour le profil bénéfice-risque d'un médicament doivent être annoncés à Swissmedic par les titulaires d'autorisation dès qu'ils en ont connaissance (art. 59 LPT<sup>h</sup> ; art. 61, al. 4 et 5 OMéd ; art. 62, al. 2 OMéd).

## 6.1 Signaux des firmes à potentiel de risque grave (emerging safety issues selon la définition donnée dans le GVP Module IX)

Si un titulaire d'autorisation associe un signal à un potentiel de risque grave (*emerging safety issue*), les délais de déclaration à Swissmedic sont les suivants :

- Les signaux doivent être déclarés immédiatement à Swissmedic, sans dépasser un délai de cinq jours lorsque des mesures visant à garantir la sécurité des médicaments (information immédiate du grand public, retrait du marché à court terme, p. ex.) sont nécessaires à court terme (art. 62, al. 2, let. a OMéd).
- Quinze jours au maximum pour tout autre risque grave insuffisamment mentionné dans l'information sur le médicament (art. 62, al. 2, let. b OMéd).

Il convient d'observer que les *emerging safety issues* déclarés par les titulaires d'autorisation à l'Agence européenne des médicaments (EMA) sont automatiquement considérés comme des signaux à potentiel de risque grave dont la déclaration en Suisse est impérative, pour autant que le médicament / principe actif concerné soit autorisé en Suisse ou qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché le concernant ait été déposée auprès de Swissmedic.

Suite à la déclaration de l'*emerging safety issue*, le titulaire de l'autorisation et Swissmedic procèdent en règle générale à des analyses et investigations complémentaires afin de définir conjointement les mesures définitives de réduction des risques (procédure de gestion des signaux). Ce travail s'inscrit dans le cadre d'une PA selon l'art. 58, al. 3 en relation avec l'art. 66 LPTh.

La déclaration des signaux se fait au moyen du formulaire « Signal Notification Form » prévu à cet effet. La déclaration d'*emerging safety issue* à Swissmedic doit contenir une évaluation synthétique de toutes les données déjà disponibles relatives au signal, ainsi que les mesures de réduction des risques correspondantes et le calendrier de leur mise en œuvre. Si ces informations ne sont pas complètes, il convient d'indiquer une date d'ici laquelle de plus amples informations seront envoyées à Swissmedic.

Si l'*emerging safety issue* a pour origine une annonce de cas individuel d'un effet indésirable faite en Suisse, cette dernière doit contenir la documentation détaillée ci-dessus et faire en sus l'objet d'une déclaration d'effets indésirables d'un médicament. Il faut dans ce cas joindre à la déclaration du signal une référence croisée à la déclaration effectuée via le portail E2B.

## 6.2 Signaux des firmes sans potentiel de risque grave (ne correspondant pas à la définition des *emerging safety issues*)

### 6.2.1 Signaux des firmes sans potentiel de risque grave : adaptations de l'information sur le médicament

En application de l'art. 28 OMéd, le titulaire de l'autorisation est tenu d'adapter l'information sur le médicament en fonction de l'état actuel des connaissances techniques et scientifiques ainsi que des faits et résultats nouveaux.

Si l'évaluation du signal interne à la firme effectuée par le titulaire de l'autorisation conclut à la nécessité d'adapter l'information sur le médicament, il doit soumettre sans requête spécifique les modifications à Swissmedic (dépôt d'une demande de modification).

Si le titulaire de l'autorisation identifie un nouveau signal (au plan national ou international) qui doit donner lieu à une adaptation de l'information sur le médicament, la procédure à suivre est la suivante :

- Pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments et la sécurité des patients, après avoir terminé l'évaluation du signal et eu égard à la gravité du risque, le titulaire de l'autorisation se doit de déposer une demande d'adaptation de l'information sur le médicament (de type C.I.4) rapidement et dans un délai de six mois au maximum (jour 0 = clôture de l'évaluation du signal par le titulaire de l'autorisation).

Pour ces signaux (signaux des firmes sans potentiel de risque grave), l'obligation du titulaire de l'autorisation de déclarer des signaux est remplie dès lors que la demande d'adaptation de l'information sur le médicament correspondante a été déposée dans les délais impartis.

### 6.2.2 Signaux des firmes sans potentiel de risque grave et ne nécessitant pas d'adaptation de l'information sur le médicament

Si, suite à un signal validé par le titulaire de l'autorisation, des mesures de réduction des risques ne s'imposent pas (encore) (p. ex. parce que des investigations complémentaires doivent être effectuées), le signal doit être déclaré comme suit à Swissmedic :

- Mention de l'évaluation du signal dans le prochain PSUR/PBRER.

Dans le cadre de l'examen du PSUR/PBRER, Swissmedic peut demander des informations complémentaires concernant un signal en cours et appliquer dans tous les cas des mesures de réduction des risques dans le cadre d'une PA telle que prévue à l'art. 66 LPT.

À l'échéance de l'obligation de remise du PSUR en Suisse, les signaux des firmes ne nécessitant pas de prendre des mesures de réduction des risques (telles que des adaptations de l'information sur le médicament) ne sont pas soumis à l'obligation de déclarer ; ils doivent toutefois continuer d'être suivis dans le cadre de la gestion des signaux internes aux firmes.

## 7 Signaux évalués par des autorités étrangères (signaux d'autorités)

### 7.1 Déclaration de signaux ainsi que de l'ouverture de procédures de réexamen de la sécurité ou de l'efficacité par des autorités étrangères

L'obligation de déclarer prévue à l'art. 61 OMéd porte aussi sur les signaux ainsi que les procédures de réexamen de la sécurité ou de l'efficacité (*referrals*) évalués par des autorités étrangères (pays ayant une autorité de contrôle des produits thérapeutiques comparable à celle de la Suisse) et pouvant concerner des médicaments autorisés en Suisse.

- Swissmedic doit être informé par le titulaire de l'autorisation dans les 30 jours<sup>1</sup> qui suivent le démarrage de l'évaluation du signal et l'ouverture d'une procédure de réexamen de la sécurité ou de l'efficacité (referrals) par les autorités suivantes :
  - EMA
  - FDA
  - MHRA

Des rapports intermédiaires ne doivent être présentés après la déclaration initiale du signal qu'à la demande de Swissmedic. Si le titulaire de l'autorisation ne reçoit pas de demande spécifique en ce sens, la clôture du signal / de la procédure par l'autorité concernée est de nouveau soumise à déclaration.

- Swissmedic doit être tenu informé des résultats et des mesures décidées par le titulaire de l'autorisation dans les 30 jours<sup>1</sup> qui suivent la fin de l'évaluation du signal ou la clôture de la procédure par l'autorité compétente correspondante.

S'agissant des signaux d'autorités étrangères qui sont considérés comme des « *emerging safety issues* » (« *EU referral procedures for safety reasons : urgent EU procedures* », p. ex.), le délai de déclaration de l'ouverture et de la fermeture du signal / de la procédure est réduit à 5 ou 15 jours<sup>1</sup>.

- Les signaux doivent être déclarés à Swissmedic immédiatement et au plus tard dans un délai de cinq jours<sup>1</sup> pour les signaux de sécurité qui nécessitent rapidement des mesures visant à garantir la sécurité des médicaments (information immédiate du grand public, retrait du marché à court terme, p. ex.) [art. 62, al. 2, let. a OMéd].
- Un délai de déclaration de 15 jours au plus<sup>1</sup> est approprié en présence d'autres risques graves associés au médicament qui ne sont pas suffisamment évoqués dans l'information sur le médicament (art. 62, al. 2, let. b OMéd).

La déclaration initiale de signaux et les déclarations de clôture de signaux doivent être soumises à l'aide du « Signal Notification Form ». Une lettre d'accompagnement n'est pas nécessaire.

Il convient de joindre au formulaire de déclaration les documents supplémentaires pertinents portant sur le signal, tels que des rapports d'évaluation, des prises de position circonstanciées, des références, etc.

Le formulaire de déclaration ne doit pas être utilisé pour fournir des informations sur des signaux ayant fait l'objet de l'ouverture d'une procédure de gestion de signal avec un numéro de signal Swissmedic (ID de signal). Pour ces signaux, il faut joindre une lettre d'accompagnement mentionnant clairement le numéro de signal en objet (voir chapitre 10).

---

<sup>1</sup> Définition du jour 0 :

Signaux/procédures d'autorités étrangères (EMA, FDA, MHRA) :

jour 0 = prise de connaissance, par le titulaire de l'autorisation, de l'ouverture / la clôture du signal / de la procédure par les autorités étrangères (information fournie au titulaire de l'autorisation par l'autorité étrangère réalisant l'évaluation ou, dans le cas où cette information n'est pas transmise, publication de l'information en question par l'autorité concernée)

Mesures de réduction des risques ordonnées par des autorités étrangères dans le cadre de procédures PSUR/PBRER/PSUSA :

jour 0 = jour où le titulaire de l'autorisation est informé des mesures nécessaires par l'autorité réalisant l'évaluation.

### 7.1.1 Mise en œuvre des mesures de réduction des risques (signaux d'autorités)

Dans le cadre des déclarations de signaux, les mesures prévues pour la Suisse (y compris le calendrier de leur mise en œuvre) doivent être définies de manière concrète par le titulaire de l'autorisation (voir « Signal Notification Form »). Si les mesures de réduction des risques, en particulier l'adaptation des textes de l'information sur le médicament, sont déjà définies, elles doivent être présentées avec le « Signal Notification Form » dans la langue de correspondance (soumission du texte dans la langue de correspondance).

Le texte soumis est examiné par Swissmedic, puis fait l'objet d'une décision de sa part dans le cadre d'une procédure de gestion de signal.

Une fois le texte acté par décision dans le cadre la procédure de gestion de signal, les adaptations des textes de l'information sur le médicament doivent être soumises à Swissmedic dans un délai de 30 jours civils, sous la forme d'une demande C.I.1 a) de type IA<sub>IN</sub>. Le texte des adaptations revendiquées dans le cadre de la demande C.I.1 a) de type IA<sub>IN</sub> doit alors être identique au texte acté par décision dans le cadre du signal.

Si des mesures de réduction des risques sont prévues pour la Suisse, mais que le titulaire de l'autorisation ne dispose pas encore de la version finale de celles-ci lors de la déclaration de la clôture du signal (texte de l'adaptation pas encore joint à la déclaration du signal), il peut indiquer qu'une demande de modification de l'information sur le médicament va être déposée en précisant la période à laquelle la soumission est concrètement prévue. Swissmedic considérera qu'il s'agit d'un engagement ferme de mise en œuvre des mesures en question. Si Swissmedic est d'accord avec les mesures et le calendrier indiqué, plus aucune correspondance n'est échangée. Le titulaire de l'autorisation est alors tenu de soumettre l'adaptation annoncée en déposant une demande C.I4 (de type II). Le contenu de l'adaptation est examiné et décidé dans le cadre de cette demande. Toute divergence entre les conclusions de Swissmedic et le plan de mesures présenté par le titulaire de l'autorisation est communiquée au titulaire de l'autorisation dans le cadre d'une procédure de gestion des signaux.

Si le titulaire de l'autorisation estime qu'une mesure de réduction des risques exigée par une autorité étrangère n'est pas pertinente pour la Suisse, il doit dûment justifier sa position (voir « Signal Notification Form » sous « Rationale for any discrepancies »). Swissmedic examine ensuite sa prise de position. Si Swissmedic est d'accord avec les mesures divergentes, plus aucune correspondance n'est échangée. En revanche, toute divergence entre les conclusions de Swissmedic et le plan de mesures présenté par le titulaire de l'autorisation est communiquée au titulaire de l'autorisation dans le cadre d'une procédure de gestion des signaux.

## 7.2 Déclaration de résultats relatifs à la sécurité et à l'efficacité issus de procédures PSUR/PBRER/PSUSA ouvertes par des autorités étrangères

Les mesures de réduction de risque ordonnées par les autorités mentionnées au chapitre 7.1 dans le cadre de procédures PSUR/PBRER/PSUSA doivent être déclarées à Swissmedic dans un délai de trois mois. En revanche, il n'est ni nécessaire d'informer Swissmedic de l'ouverture d'une procédure PSUSA ni de soumettre les rapports intermédiaires.

La déclaration se fait à l'aide du « Signal Notification Form ». Les mesures prévues pour la Suisse doivent notamment être présentées. La soumission d'une demande d'adaptation de l'information sur le médicament ou d'autres mesures de réduction des risques peut être effectuée simultanément. Dans ce cas, le formulaire « Signal Notification Form » devrait faire référence au numéro de la demande en question ou au dépôt prévu de la demande.

## 7.3 Exigences de déclarer les signaux pour les médicaments portant le statut d'autorisation « Principe actif connu (PAC) »

Pour les médicaments portant le statut « PAC », les éléments nouveaux relatifs à l'efficacité et à la sécurité du médicament de référence concerné sont généralement transposables.

Afin d'éviter les redondances, les signaux d'autorités dont il est question aux chapitres 7.1 et 7.2 doivent être déclarés a priori par le titulaire de l'autorisation des préparations de référence.

Si Swissmedic déduit des mesures à partir des résultats de l'évaluation du signal spécifique à un principe actif, celles-ci sont en règle générale transposables à tous les médicaments autorisés en Suisse qui contiennent le principe actif en question.

Les titulaires d'autorisation de médicaments portant le statut d'autorisation « PAC sans innovation » sont tenus d'adapter rapidement l'information sur le médicament en fonction de la préparation de référence.

En ce qui concerne les médicaments portant le statut d'autorisation « PAC sans innovation », l'obligation de déclarer les signaux provenant d'autorités étrangères est remplie avec le dépôt dans les délais impartis de la demande d'adaptation de l'information sur le médicament (adaptation en fonction de la préparation de référence).

Si la préparation de référence n'est plus autorisée, le suivi des signaux provenant d'autorités au niveau international relève de la responsabilité première des titulaires de l'autorisation du/des médicament(s) « PAC sans innovation », qui ont par conséquent également l'obligation de déclaration initiale du signal dans les délais indiqués aux chapitres 7.1 et 7.2.

Les signaux internes aux firmes sont soumis à l'obligation de déclarer à Swissmedic conformément au chapitre 6, indépendamment de la catégorie d'autorisation du médicament.

## 8 Facturation des émoluments

Swissmedic perçoit des émoluments calculés selon le temps consacré pour toutes les procédures administratives, et notamment celles ouvertes dans le cadre de l'évaluation d'un signal (p. ex. mise en œuvre d'une adaptation de l'information sur le médicament, DHPC, suspension ou révocation d'autorisation de mise sur le marché). (art. 1 en relation avec art. 4 OE-Swissmedic)

## 9 Mise en œuvre de mesures de réduction des risques concernant des médicaments à base de principes actifs connus, des biosimilaires et des médicaments en co-marketing

Swissmedic évalue des signaux qui portent en règle générale sur un principe actif et, dans certains cas, sur des classes de substances. Si plusieurs titulaires d'autorisation sont concernés par un même signal, la communication concernant les aspects de fond ainsi que les mesures de réduction des risques prévues se fait habituellement dans le cadre du signal, avec le concours des titulaires d'AMM des médicaments de référence (vaut également pour les biosimilaires) ainsi qu'avec celui des titulaires d'AMM de médicaments contenant des principes actifs connus *avec innovation*. Lorsque le médicament de référence n'est plus autorisé, la communication est coordonnée avec les titulaires d'AMM de biosimilaires et de principes actifs connus avec et sans innovation.

Les titulaires d'AMM de médicaments contenant des principes actifs connus *sans innovation*, de biosimilaires et de médicaments en co-marketing reçoivent un préavis et une décision pour les informer de l'issue de l'évaluation du signal lorsque des mesures de réduction des risques supplémentaires sont nécessaires, à l'instar d'une DHPC ou de l'introduction de matériels de formation.

Les titulaires d'AMM sont tenus par l'article 28 OMéd d'adapter l'information sur le médicament (obligation d'adapter les informations professionnelles et destinées aux patients à l'état des connaissances scientifiques et techniques ainsi qu'au médicament de référence). Concernant les médicaments contenant des principes actifs connus *sans innovation*, le texte de l'information professionnelle et de l'information destinée aux patients doit être identique à celui du ou des médicament(s) de référence (respectivement Annexe 4, partie 1, al. 5 et Annexe 5, partie 1, al. 6 de l'OEMéd).

Les titulaires d'AMM de biosimilaires sont eux aussi tenus de surveiller activement en particulier les modifications apportées aux rubriques ayant trait à la sécurité de l'information de la préparation de référence (information professionnelle : Contre-indications, Mises en garde et précautions, Interactions et Effets indésirables) et de soumettre spontanément soit une demande de modification soumise à approbation, soit une justification scientifique rigoureuse en cas de non-adaptation dans le cadre d'une déclaration de signaux via le portail.

Swissmedic doit recevoir les adaptations au médicament de référence dans un délai de trois mois après la publication des textes mis à jour de l'information sur le médicament de référence.

Dans le cas des préparations en co-marketing, les modifications doivent être notifiées à Swissmedic dans les 30 jours qui suivent l'approbation des modifications apportées à la préparation de base. Ces dernières doivent être reprises telles quelles pour le médicament en co-marketing.

## 10 Exigences formelles envers la déclaration d'un signal

Les déclarations de signaux de sécurité conformément aux chapitres 6.1 et 7 doivent être envoyées à Swissmedic comme suit.

- Adresse : division Sécurité des médicaments, unité Gestion des risques.
- Les déclarations de signaux peuvent être adressées par courrier postal (sur CD) ou téléchargées sur le portail.
- Pour les déclarations initiales de signaux ainsi que pour les déclarations de suivi *sans ID de signal* (numéro de signal) *attribué par Swissmedic*, il faut utiliser le formulaire « MU101\_10\_025e\_FO Signal Notification Form ». La lettre d'accompagnement n'est plus nécessaire. Par contre, il faut joindre à la déclaration du signal des documents supplémentaires tels que les « assessment reports » d'autres autorités, des prises de position circonstanciées, des références, etc., en plus du formulaire de déclaration dûment rempli. Si des informations font défaut, il faut indiquer une date d'ici à laquelle Swissmedic peut espérer recevoir d'autres renseignements.

- En cas de communication par l'intermédiaire du portail, une « Acceptance of delivery » est générée. Pour les déclarations de signaux par voie postale, Swissmedic n'envoie pas d'accusé de réception.
- Pour l'envoi d'informations sur des signaux dont le numéro vous a déjà été communiqué par Swissmedic, il ne faut pas utiliser le formulaire de déclaration, mais joindre une lettre d'accompagnement précisant clairement en objet le numéro du signal, et ce, de la manière suivante :  
Objet : Swissmedic numéro ID du signal \_ principe actif \_ réaction indésirable (terminologie MedDRA)

Il s'agit de tenir compte, lors de la soumission de documents sur le portail, des remarques suivantes :

- Veuillez svp déposer la documentation concernant le signal dans la rubrique « safety communication ».
- Pour des informations sur des signaux disposant d'un *numéro de Swissmedic* : les signaux n'apparaissent actuellement pas encore sur le portail. En conséquence, la seule manière de rattacher au bon signal des informations sur des signaux ayant déjà un numéro consiste à indiquer ce numéro dans la lettre d'accompagnement (voir ci-dessus).

## **11 Informations relatives au dépôt d'une demande « Modification des informations sur le médicament » dans le cadre des évaluations des signaux par Swissmedic**

Dans le cadre des évaluations des signaux par Swissmedic, le libellé définitif de la modification de l'information sur le médicament et/ou des textes figurant sur les emballages fera l'objet d'une décision avec la clôture du signal dès la procédure de gestion du signal.

Après la décision concernant le signal, la modification des textes doit être soumise à Swissmedic dans le cadre d'une demande C.I.1 a) de type IA<sub>IN</sub> dans un délai de 30 jours civils. Base juridique : art. 21 OMéd.

Les textes mis à jour des informations sur les médicaments doivent être publiés rapidement, au plus tard 70 jours après la décision concernant le signal.

À noter dans ce contexte que ces demandes de modification ne pourront cependant pas être présentées sous forme de demandes multiples.

La procédure de gestion du signal en détail :

- Si le titulaire de l'autorisation a déjà présenté le projet de modification prévu pour les textes de l'information sur le médicament à l'aide du « Signal Notification Form » dans la langue de correspondance, Swissmedic l'examine et rend immédiatement sa décision en la matière en cas d'acceptation. Swissmedic communique les corrections éventuelles au titulaire de l'autorisation.
- Si Swissmedic prescrit une modification de l'information sur le médicament dans le cadre de l'évaluation du signal, le texte modifié est communiqué par courrier (signaux avec numéro ID) au titulaire de l'autorisation (s'il n'a pas déjà présenté une proposition de texte). Le titulaire de l'autorisation a alors la possibilité de prendre position sur les mesures prévues et sur le texte de la modification.

En l'absence de prise de position du titulaire de l'autorisation dans le délai imparti, son consentement est réputé acquis et Swissmedic rend sa décision concernant le texte et clôture la procédure de gestion du signal.

Si le titulaire de l'autorisation envoie une prise de position, Swissmedic examine sa réponse et lui communique par préavis les conclusions de son évaluation et les exigences qui en découlent. Le titulaire de l'autorisation a alors une nouvelle fois la possibilité de prendre position sur les exigences formulées dans sa réponse au préavis. Après examen de cette réponse, Swissmedic se base sur les conclusions de son évaluation pour ordonner les mesures nécessaires sous forme de décision susceptible de recours.

- Si les adaptations sont importantes et complexes, Swissmedic pourra en préciser la formulation en termes généraux. Dans ce cas, le titulaire de l'autorisation doit envoyer le texte définitif dans la langue de correspondance accompagné d'une prise de position éventuelle. Après examen de la proposition de texte, Swissmedic lui communique les résultats de son examen, y compris les éventuelles corrections, dans un préavis.

La décision concernant le texte définitif est alors rendue après réponse du titulaire de l'autorisation au préavis.

Après que Swissmedic a rendu sa décision dans le cadre de la clôture du signal, le titulaire de l'autorisation doit envoyer une demande C.I.1 a) de type IA<sub>IN</sub> pour les adaptations des textes de l'information sur le médicament et/ou des emballages. Pour les demandes déposées, veillez à systématiquement indiquer en référence le numéro correspondant du signal (ID de signal).

Vous trouverez dans les différents Guides complémentaires en vigueur les types de demande correspondant aux demandes de modification pour des médicaments contenant des principes actifs connus *sans innovation*, des biosimilaires ainsi que des préparations Co-Marketing.

## Suivi des modifications

Version	Description de changement	sig
9.1	Nouvelle présentation, aucun changement au contenu de la version précédente.	dei
9.0	Chapitre 7.2 : Précisions de la déclaration (pas de notification de l'ouverture d'une procédure PSUSA, pas de notification de rapports intermédiaires)	dst
8.0	Chapitre 7.1 : délais de déclaration complétés pour les signaux d'autorités étrangères considérés comme des « <i>emerging safety issues</i> ». Apport de précisions concernant la mise en œuvre des mesures de réduction des risques (signaux d'autorités) dans un nouveau sous-chapitre distinct : <ul style="list-style-type: none"> <li>7.1.1 Mise en œuvre des mesures de réduction des risques (signaux d'autorités)</li> </ul> Diverses adaptations et corrections rédactionnelles.	dst
7.0	Révision de l'ensemble du document concernant les spécifications relatives à la procédure existante. Nouveaux sous-chapitres ajoutés : <ul style="list-style-type: none"> <li>7.2 : Déclaration de résultats relatifs à la sécurité et à l'efficacité issus de procédures PSUR/PBRER/PSUSA ouvertes par des autorités étrangères</li> <li>7.3 : Exigences de déclarer les signaux pour les médicaments portant le statut d'autorisation « Principe actif connu (PAC) »</li> </ul> Adaptation des délais de déclaration au chapitre 7 Ajout du délai de publication au chapitre 11	dst
6.1	Chapitre 7 : harmonisation du wording de la dernière phase avec la version allemande : « peut » est remplacé par « devrait ».	dst
6.0	Chapitre 2 : correction – la référence indiquée « <i>GVP Module IX Addendum 1</i> » a été remplacée par « <i>GVP Annex I - Definitions (Rev 4)</i> ».	dst
5.0	Chapitre 11 : révision complète (adaptation de la procédure de gestion du signal en cas de modification de l'information sur le médicament au titre de mesure de réduction des risques)	dst
4.0	Chapitre 10 : introduction du formulaire « MU101_10_025e_FO Signal Notification Form »	dst
3.0	Nouveaux chapitres ajoutés : <ul style="list-style-type: none"> <li>9. Mise en œuvre de mesures de réduction des risques concernant des médicaments à base de principes actifs connus, des biosimilaires et des médicaments en co-marketing</li> <li>11. Informations relatives au dépôt d'une demande « Adaptation des informations sur le médicament » (OPTh IV)</li> </ul>	dst
2.0	Signaux des firmes sans potentiel de risque grave : extension du délai de dépôt de demande d'adaptation de l'information sur le médicament de 3 à 6 mois (voir chapitre 6.2.1).	dst
1.0	Mise en œuvre de l'OPTh4	dst