

## **A. Meldung von unerwünschten Wirkungen und Vorkommnissen sowie Qualitätsmängeln oder Exceptional Release als Freigabe von OOS Chargen im Zusammenhang mit einem Transplantatprodukt (TpP), einem Arzneimittel der Gentherapie (GT) sowie mit einem Arzneimittel, welches aus gentechnisch veränderten Organismen (GVO) besteht oder GVO enthält (Art. 59 HMG)**

Die Erfassung von Spontanmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen dient dazu, frühzeitig und zuverlässig Sicherheitssignale zu erkennen, d.h. vermutete wichtige neue Aspekte bekannter oder neuer Arzneimittelrisiken. Auf dieses Ziel sind die Anforderungen an den Meldeprozess ausgerichtet.

Das Transplantationsgesetz (SR 810.21) legt in Artikel 49 fest, dass zu den dort aufgeführten Anforderungen, zusätzlich die in Artikel 3 (Sorgfaltspflicht) und Artikel 59 (Meldepflicht, Meldesystem und Melderecht) des Bundesgesetzes über Arzneimittel und Medizinprodukte (HMG) vom 15. Dezember 2000 festgelegten Bestimmungen sinngemäss auch für Transplantatprodukte anzuwenden sind. Damit wurden die Anforderungen an das Meldesystem für TpP/GT/GVO an diejenigen von Arzneimitteln angenähert. Für Institutionen und Firmen, die TpP/GT/GVO herstellen oder vertreiben, besteht somit eine im HMG (SR 812.21) verankerte Meldepflicht für unerwünschte Wirkungen und Vorkommnisse sowie für Qualitätsmängel. In Abschnitt 3, Vigilance, der Verordnung über Arzneimittel (SR 812.212.21, VAM) vom 21. September 2018 werden die Meldepflicht und die Fristen näher beschrieben. In Artikel 60 Absatz 1 VAM ist festgelegt, dass die Inhaberin einer Zulassung eines neuen Arzneimittels oder Wirkstoffes Swissmedic während 4 Jahren periodisch und unaufgefordert einen Bericht über deren Sicherheit einreichen muss.

Artikel 61 der Arzneimittelverordnung (VAM) legt folgende Meldepflichten fest:

Die Herstellerin oder die Zulassungsinhaberin muss folgende in der Schweiz festgestellte vermutete Arzneimittelrisiken melden:

- Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen;
- Bisher nicht bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen;
- Häufungen bekannter oder bisher nicht bekannter unerwünschter Arzneimittelwirkungen, einschliesslich schwerwiegenden Missbrauch und schwerwiegende Intoxikationen;
- Qualitätsmängel;
- Ungewöhnliche Einschränkungen des Vertriebs.

Gemäss Artikel 63 VAM müssen die Personen, die Arzneimittel gewerbsmässig anwenden oder abgeben, folgende unerwünschte Arzneimittelwirkungen melden:

- Vermutete schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen;
- Vermutete, bisher nicht bekannte, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, vermutete Qualitätsmängel.

Von Arzneimittelrisiken, die im Ausland festgestellt werden, muss die Herstellerin oder die Zulassungsinhaberin Swissmedic melden:

- Bisher nicht bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wenn Massnahmen zur Wahrung der Arzneimittelsicherheit oder weitere Abklärungen im Hinblick auf solche Massnahmen erforderlich sind;
- Häufungen bekannter oder bisher nicht bekannter unerwünschter Arzneimittelwirkungen, einschliesslich schwerwiegender Missbrauch und schwerwiegende Intoxikationen;
- Qualitätsmängel, wenn davon Chargen betroffen sind, die in der Schweiz in Verkehr gebracht wurden.

Bei TpP/GT/GVO müssen auch Ereignisse gemeldet werden, die sich im Zusammenhang mit der Entnahme der Zellen/Gewebe, bei der Herstellung/Transport der Produkte oder bei der Administration ereignet haben. Bei Produkten, die GVO enthalten, soll ebenfalls gemeldet werden, wenn eine Freisetzung in die Umwelt oder eine Übertragung auf einen anderen Menschen oder ein Tier stattgefunden hat.

Gemäss EU Richtlinien für GMP spezifisch für (ATMP) Advanced Therapy Medicinal Products / Transplantatprodukte (Eudralex Volume 4, Part IV, Art. 11.5.) besteht die Möglichkeit, unter gewissen Bedingungen die Produktchargen trotz Vorliegen von OOS Ergebnissen eines oder mehreren freigaberelevanten Tests nach der Abstimmung mit behandelndem Arzt sowie Information der für die Marktfreigabe zuständigen Stelle und in Rahmen von sogenanntem exceptional release für die Anwendung an den Patienten freizugeben. Die Durchführung eines exceptional release von hergestellten Chargen, die ein OOS-Ergebnis aufweisen, soll unmittelbar bzw. nicht später als 15 Tagen an Swissmedic gemeldet werden.

Diese Informationen sind Swissmedic gesammelt als zusammenfassender, wertender Bericht über das Risiko mit den vorgesehenen Massnahmen und Abklärungen einzureichen.

## **1. Meldefristen an Swissmedic**

### **1.1 Für die Übermittlung von UAW-Meldungen**

Die Fristen sind in Artikel 36 VAM basierend auf CIOMS I und ICH E2D festgelegt.

UAW-Meldungen müssen wie folgt übermittelt werden:

In der Schweiz festgestellte unerwünschte Arzneimittelwirkungen müssen nach Kenntnisnahme durch die Herstellerin oder die ZulassungsinhaberIn gemeldet werden:

So schnell wie möglich, spätestens jedoch 15 Tage nach Erhalt der Meldung bei:

- tödlichem Ausgang;
- lebensbedrohenden UAW;
- unerwarteten Häufungen bekannter oder unbekannter UAW (z.B. im Hinblick auf mögliche Qualitätsprobleme).

Innerhalb von 15 Tagen nach Erhalt der Meldung bei:

- Hospitalisierung;
- bleibendem Schaden;
- medizinisch wichtigen UAW;
- angeborenen Missbildungen.

Innert 15 Tagen nach erfolgter Beurteilung, spätestens jedoch 60 Tage nach Erhalt bei:

- allen anderen UAW (nicht schwerwiegende, neue UAW).

Im Ausland festgestellte Arzneimittelrisiken müssen Swissmedic innerhalb folgender Fristen, nachdem die Herstellerin oder die ZulassungsinhaberIn sie im Rahmen ihres internationalen Erfassungssystems festgestellt hat, gemeldet werden:

- 5 Tage bei Arzneimittelrisiken, die kurzfristig Massnahmen zur Wahrung der Arzneimittelsicherheit erfordern;
- unverzüglich und auf keinen Fall später als 15 Tage nach Feststellung des Problems bei Qualitätsmängeln;
- 15 Tage bei den übrigen schwerwiegenden Arzneimittelrisiken, die in der Arzneimittelinformation ungenügend erwähnt sind;
- 6 Monate bei Arzneimittelrisiken ohne schweres Gefährdungspotenzial.

Gemäss Artikel 62 VAM gelten für die Personen, die Arzneimittel gewerbsmässig anwenden oder abgeben, folgende Fristen:

- Todesfälle und lebensbedrohende unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder vermutete Qualitätsmängel mit Gefährdungspotenzial müssen unverzüglich, auf keinen Fall aber später als 15 Tage nach Erhalt der Kenntnis gemeldet werden;
- bei den weiteren schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen gilt eine Meldefrist von 15 Tagen;
- alle übrigen meldepflichtigen Ereignisse müssen innerhalb von 60 Tagen gemeldet werden. Die Dauer der Meldefrist besteht vom Zeitpunkt der Einreichung des Zulassungsgesuchs bis zum Ablauf des Verfalldatums der letzten ausgelieferten Charge.

## 1.2 Für Signale

Für Signale gelten folgende Meldefristen:

- 5 Tage: Dringende Sicherheitsrisiken, die sofortiges Handeln erfordern, um die Sicherheit der Patienten zu schützen;
- 15 Tage: Schwerwiegende Risiken mit erheblicher Gefahr für die Gesundheit der Patienten;
- 6 Monate: Sicherheitsprobleme mit geringer Auswirkung.

## 2. Einteilung der Meldungen

### 2.1 Meldungen betreffend Herstellung

Die Herstellung von TpP/GT/GVO umfasst die Bereiche Entnahme, Produktion, Lagerung, Testung und Auslieferung. Vorkommnisse sind:

- a) Spenderbezogen/Entnahme
- b) Produktbezogen
- c) Patientenbezogen
- d) Freisetzung in Umwelt, Übertragung auf andere Personen/Tiere (nur GT/GVO)

#### a) Spenderbezogene Ereignisse/Ereignisse bei Entnahme

- Vorkommnisse im Rahmen einer Spende (Blut, Zellen, Gewebe etc.) oder während der Vorbereitung der Spende (inklusive Ereignisse, die im Zusammenhang stehen mit der Verabreichung von Arzneimitteln, die im Hinblick auf die vorgesehene Entnahme verabreicht werden), die zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Schädigung des Spenders führen können (z.B. Kollaps, langzeitige Wirkungen).

Zurzeit sind nur schwerwiegende Spendernebenwirkungen meldepflichtig, d.h. Ereignisse, die eine ärztliche Behandlung oder Hospitalisation des Spenders zur Folge hatten. Die Meldung erfolgt mit dem Formular „Meldung unerwünschte Arzneimittelwirkung / Qualitätsmängel / Exceptional Release / Verfahren TpP/GT/GVO“.

#### b) Produktbezogene Vorkommnisse

- Festgestellte Ereignisse während der Herstellung (Produktion, Lagerung und Testung), die zu einer Beeinträchtigung der Qualität/Sicherheit/Wirksamkeit eines Produktes führen oder geführt haben oder hätten führen können (z.B. Kontamination, Unterbruch Kühlkette etc.).
- Schwerwiegende Ereignisse beim Empfänger, die mit einem Qualitätsmangel des TpP/GT/GVO, deren Zutaten (Materialien zur Konservierung, Medien, virale Vektoren usw.) oder mit einem Medizinprodukt bzw. mit Matrizen, die Bestandteile des Produktes sind, in Zusammenhang stehen können.

Es gilt zu unterscheiden, ob einem Ereignis ein Individualfehler oder ein Systemfehler (mit allfälliger Verletzung der GMP) zugrunde liegt. Produktbezogene Vorkommnisse müssen bei den Herstellern im Rahmen ihres QM-Systems laufend erfasst werden. Dies kann während Inspektionen oder bei Bedarf von Swissmedic verlangt werden (Art. 58, Art. 59, Art. 60 HMG).

Schwerwiegende Zwischenfälle (z.B. Kontamination mit Todesfolge) müssen spätestens innerhalb von 15 Tagen gemeldet werden und im Einzelfall gesondert beurteilt werden (Individualfehler/Systemfehler). Gegebenenfalls kann Swissmedic eine Inspektion vor Ort (for cause inspection) durchführen. Bei Verletzung der GMP-Regeln, kann die Bewilligung sistiert werden (Art. 66 HMG).

**c) Patientenbezogene Vorkommnisse**

Neben den eigentlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, gemäss Artikel 35 Absatz 1 Buchstabe a bis c und Absatz 4 Buchstabe a und b VAM, müssen bei TpP/GT/GVO noch folgende Vorkommnisse gemeldet werden:

- Ereignisse im Labor betreffend fehlerhafter Testung, Umgang mit Proben oder Testresultaten (z.B. Verwechslungen/Übertragungsfehler) oder Fehler bei der Auslieferung von Produkten (z.B. Auslieferung einwandfreier Produkte an die falsche Person, Auslieferung eines falschen Produktes, Auslieferung eines für den Patienten nicht optimal geeigneten Produktes) welche als „near miss“ Ereignisse auftreten oder zu Fehltransplantationen (mit oder ohne Folgen) führen.

**d) Vorkommnisse speziell mit Produkten der GT/GVO**

*Freisetzung in Umwelt, Übertragung auf andere Personen/Tiere (nur GT/GVO)*

Sollte eine GT/GVO in die Umwelt freigesetzt werden oder auf einen anderen Menschen oder ein Tier übertragen werden, so ist dies Swissmedic zu melden (Art. 31 und Art. 45 FrSV).

Sämtliche Meldungen müssen mittels CIOMS-Formular und/oder mittels Formular „Meldung unerwünschte Arzneimittelwirkung / Qualitätsmängel / Exceptional Release / Verfahren TpP/GT/GVO“ erfolgen. Zusätzliche Angaben sind als Begleitbrief einzureichen. Sämtliche Unterlagen müssen 1-fach eingereicht werden, bevorzugt als E-Mail an [biovigilance@swissmedic](mailto:biovigilance@swissmedic). Sobald die Meldung eingetroffen ist, wird eine Eingangsbestätigung versendet. Damit Sie diese Eingangsbestätigung Ihrer Meldung zuordnen können, bitten wir Sie, die Betreffzeile folgendermassen auszufüllen: JJJJ-MM-TT, Ihre Patienten- und/oder Fallnummer und ob es sich um die Initial oder Follow-Up Meldung handelt (z.B. 2016-07-26\_PatIDxxx100020-00\_inital oder 2016-07-26\_PatIDxxx10002000\_-FU1).

**e) Freigabe von „out-of specification“ (OOS) Charge (Exceptional Release)**

Die Unterlagen müssen mindestens die folgenden Informationen enthalten (siehe Formular „Meldung unerwünschte Arzneimittelwirkung / Qualitätsmängel / Exceptional Release / Verfahren TpP/GT/GVO“):

- Name des TpP/GT/GVO mit Zusammensetzung, Swissmedic-Zulassungsnummer;
- Angaben zur Dosierung, Art der Applikation, Verabreichungsdauer, Charge Nummer, Herstellung- und Ablaufdatum, Herstellungsort / Hersteller (falls mehrere zugelassen);
- Angaben zum Patienten (Alter, Geschlecht, Diagnose), Angaben zu behandelndem Zentrum / Klinik und Arzt;
- Beschreibung des OOS einschliesslich Root-Cause Analyse;
- Risiko Beurteilung seitens Sponsor;
- Nachweis, dass der verantwortliche Arzt über OOS informiert wurde, und seine Zustimmung zur Behandlung mit betroffener Produktcharge.

Swissmedic behält sich das Recht vor, wenn nötig, weitere Unterlagen zu verlangen.

**Meldeadresse:**

Bevorzugt als E-Mail an: [biovigilance@swissmedic.ch](mailto:biovigilance@swissmedic.ch)

oder falls eine Meldung per E-Mail nicht möglich sein sollte an:

Swissmedic  
Schweizerisches Heilmittelinstitut  
Abteilung Inspektorate und Bewilligungen (IBE)  
Case Manager, Einheit Transplantate  
Hallerstrasse 7  
3012 Bern

**B. Einreichung des Berichts über die Sicherheit eines Arzneimittels (Periodic Safety Update Report, PSUR, gemäss Art. 34 VAM)**

Gemäss Artikel 34 VAM muss die Inhaberin einer Zulassung für ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff oder ein Arzneimittel Swissmedic während 5 Jahren nach der Zulassung periodisch und unaufgefordert einen Bericht über die Sicherheit dieses Arzneimittels einreichen. Gemäss Artikel 17.2 gilt die PSUR-Pflicht auch für eine neue Indikation. Als Auflage (gesetzliche Grundlage: Art. 16 Abs. 1 HMG) kann die Pflicht jederzeit über die in Artikel 34 VAM hinaus genannten Fristen verlängert werden (bei Einreichung anzukreuzen in Formular „PSUR/PBRER TpP/GT/GVO“). Grundsätzlich genehmigt Swissmedic die Anpassung an den internationalen Rhythmus grosszügig und verlangt nur in begründeten Ausnahmefällen das Erstellen eines periodischen Berichtes speziell für die Schweiz.

Erläuterungen:

1. Der Beobachtungszeitraum des PSUR/PBRER muss das Verfügungsdatum mit einschliessen und danach lückenlos bis mindestens zum 5. Jahrestag der Verfügung gehen
2. Neustart der 5-jährigen Pflicht bei wichtigen Änderungen (nach Art. 17 VAM)
  - Festlegung durch Swissmedic im Einzelfall - kein Automatismus
  - Mitteilung des aktuell gültigen Enddatums der Berichtspflicht durch Swissmedic obligatorisch in Verfügung der periodischen Berichte
  - Bei wichtiger Änderung nach bereits abgelaufener Pflicht Mitteilung durch Swissmedic obligatorisch in Verfügung der Änderung (Auflage)
3. Einreichung
  - 1x pro Jahr. Swissmedic kann eine kürzere Periode bei neuartigen Therapien fordern
  - Eine Anpassung des Rhythmus ist auf begründeten Antrag möglich. Wenn inkompatibel mit der internationalen Berichtsperiode, kann eine Anfrage an Swissmedic mit Bitte um Anpassung gestellt werden
  - Keine Bridging Reports
  - Einreichungsfrist gemäss ICH E2C (R2):
    - *PBRERs covering intervals of 6 or 12 months: within 70 calendar days*
    - *PBRERs covering intervals in excess of 12 months: within 90 calendar days*
    - *ad hoc PBRERs: 90 calendar days, unless otherwise specified in the ad hoc request*
    - *where national or regional requirements differ from the above, the MAH should discuss the timeline for submission with the relevant regulatory authority*
4. Format der Berichte
  - Gemäss Guideline ICH E2C (R2)
  - Altes PSUR-Format wird derzeit noch akzeptiert

Aus gesetzestechnischen Gründen bleibt der Begriff „PSUR“ trotz der neuen ICH Guideline in der neuen EU-Gesetzgebung (GVP Modul VII) bestehen. Das neue Format für die periodischen Berichte gemäss ICH sieht die tabellarische Aufstellung von Adverse Reactions vor. Diese sollte

Summary Tables der wichtigsten Fallkategorien (cases with fatal outcome, serious cases, serious unlisted cases, medically confirmed cases total) beinhalten. Diese Übersichtstabellen sind ein wichtiges Element bei der Beurteilung eines periodischen Berichtes. Sollten sie im Bericht nicht aufgeführt sein, sind sie daher separat vorzulegen.

5. Begleitdokumente inklusive RMP-Updates und Fristen

- Vollständig ausgefülltes Formular „PSUR/PBRER TpP/GT/GVO“, ggf. CCDS, EU-SmPC, tabellarischer Vergleich der aktuellen Schweizer Fachinformation mit der EU-SmPC Kapitel 4.1 - 4.9 (wenn nur nationale Zulassungen in EU: F, D oder GB)
- Seit letzter Einreichung neu erstellte RMP Version: der Einreichung beilegen und im Formular „PSUR/PBRER TpP/GT/GVO“ vermerken

**Anfragen:**

Bitte möglichst schriftlich an: [biovigilance@swissmedic.ch](mailto:biovigilance@swissmedic.ch)

**Meldeadresse:**

Swissmedic  
Schweizerisches Heilmittelinstitut  
Abteilung Inspektorate und Bewilligungen (IBE)  
Case Manager, Einheit Transplantate  
Hallerstrasse 7  
3012 Bern

**Sonstiges:**

Neue Sicherheitssignale national wie international müssen Swissmedic ad hoc und unverzüglich gemeldet werden (siehe Art. 59 HMG: Erkenntnisse und Bewertungen, welche die Beurteilungsgrundlagen beeinflussen können, bzw. Art. 35 und 36 VAM).

**Gesetzliche Grundlagen**

- Transplantationsgesetz (SR 810.21)
- Heilmittelgesetz (HMG; SR 812.21)
- Arzneimittelverordnung (VAM; SR 812.212.21)
- Arzneimittel-Bewilligungsverordnung (AMBV; SR 812.212.1)
- Freisetzungsverordnung (FrSV)
- Einschliessungsverordnung (ESV)
- EU-Verordnung 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien
- Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über seine Gebühren (GebV-Swissmedic; SR 812.214.5)
- ICH Guideline E2D post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting
- ICH guideline E2C (R2) on periodic benefit-risk evaluation report (PBRER)
- ICH guideline E2F on development safety update report Good Case Management Practice (CIOMS V)
- Eudralex Volume 4, Part IV, GMP für ATMP vom 22. November 2017