

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungen	1
2	Vorgaben der Signalmeldungen	2
3	Einleitung	2
4	Zielsetzung	2
5	Geltungsbereich	2
6	Firmensignale (Signale die durch die ZI evaluiert werden)	2
6.1	Signale mit schwerem Gefährdungspotential (<i>emerging safety issues</i> gemäss Definition GVP Module IX).....	3
6.2	Signale ohne schweres Gefährdungspotential (Definition des <i>emerging safety issues</i> nicht erfüllt)	3
6.2.1	Signale ohne schweres Gefährdungspotential: Umsetzung von Anpassungen der Arzneimittelinformation	3
6.2.2	Signale ohne schweres Gefährdungspotential: keine Anpassung der Arzneimittelinformation erforderlich.....	4
7	Signale die durch ausländische Behörden evaluiert werden	4
8	Gebührenverrechnung	5
9	Umsetzung risikominimierender Massnahmen bei Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen, Biosimilar und Co-Marketing Arzneimitteln	5
10	Formale Anforderungen an die Signalmeldung	5
11	Informationen zur Gesuchseinreichung „Änderung der Arzneimittelinformationen“ im Rahmen von Signalevaluationen durch Swissmedic	6

1 Abkürzungen

AMZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (SR 812.212.22)
HMG	Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz; SR 812.21)
EFTA	European Free Trade Association, Europäische Freihandelsassoziation
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
GVP	Guideline on good pharmacovigilance practices
GVP Module IX	Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management
GebV- Swissmedic	Verordnung vom 14. September 2018 des Schweizerischen Heilmittelinstituts über seine Gebühren (GebV-Swissmedic; SR 812.214.5)
i.V.m	in Verbindung mit
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VAM	Verordnung vom 21. September 2018 über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung;SR 812.212.21)
Ziff.	Ziffer
ZI	ZulassungsinhaberIn

2 Vorgaben der Signalmeldungen

Die Meldepflicht sowie die Meldefristen von Arzneimittelsignalen an Swissmedic sind im Heilmittelgesetz (Art. 59 HMG) und der Arzneimittelverordnung (Art. 61, 62 und 63 VAM) verankert.

Die europäische *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management* beschreibt die Anforderungen an die wissenschaftlichen, die Qualitäts- sowie die regulatorischen Aspekte des Signalmanagements. Im Dokument «GVP Annex I - Definitions (Rev 4)» sind die wesentlichen Begriffe der Pharmacovigilance definiert..

Für ein einheitliches Verständnis stützt sich Swissmedic beim Signalmanagement auf die im europäischen Raum vereinbarten Definitionen des gültigen *GVP Module IX* sowie auf die Definitionen des Anhangs *GVP Annex I - Definitions (Rev 4)*.

3 Einleitung

Im Rahmen des Signal- und Risikomanagements wird jedes Sicherheitssignal zu einem von Swissmedic zugelassenen Arzneimittel bzw. Wirkstoff als potentiell relevant für das Nutzen-Risiko Profil des Arzneimittels eingestuft, unabhängig davon, ob das Signal in der Schweiz oder im Ausland festgestellt wird.

Zulassungsinhaberinnen von Arzneimitteln sind verpflichtet, Erkenntnisse und Bewertungen mit Relevanz für das Nutzen-Risiko-Profil des Arzneimittels dem Institut zu melden (Art. 59 Abs. 2 HMG). Des Weiteren sind die ZI, basierend auf Art. 28 der VAM verpflichtet, die Arzneimittelinformation dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik sowie neuen Ereignissen und Bewertungen anzupassen.

Swissmedic überprüft regelmässig u.a. auch im Rahmen von Pharmacovigilance-Inspektionen die Einhaltung der Meldeverpflichtungen durch die ZI.

Swissmedic kann bei Bedarf auch jederzeit eine Überprüfung des Nutzen-Risiko Profils von Arzneimitteln, einzeln oder gruppenweise initiieren. Diese Überprüfung findet im Rahmen eines Verwaltungsverfahrens nach Art. 16c HMG (Überprüfung der Zulassung) in Verbindung mit Art. 14 VAM statt.

4 Zielsetzung

Diese Wegleitung beschreibt die Meldeverpflichtungen der ZI für Signale sowie die fristgerechte Umsetzung der risikominimierenden Massnahmen (wie z.B. Anpassung der Arzneimittelinformation), die sich aus der Signalevaluation ergeben.

Informationen zur Meldepflicht von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind nicht Gegenstand dieser Wegleitung.

5 Geltungsbereich

Diese Wegleitung gilt für den Bereich Arzneimittelsicherheit in Bezug auf die Meldepflichten von Signalen bei Humanarzneimitteln sowie die Umsetzung risikominimierender Massnahmen durch die ZI.

6 Firmensignale (Signale die durch die ZI evaluiert werden)

Sicherheitssignale (national sowie international), die das Nutzen-Risiko eines Arzneimittels betreffen sind bei Bekanntwerden an Swissmedic zu melden (Art. 59 HMG, Art. 61 Abs.4 und 5 VAM, Art. 62 Abs.2 VAM)

6.1 Signale mit schwerem Gefährdungspotential (*emerging safety issues* gemäss Definition GVP Module IX)

Stuft die ZI ein Signal als Signal mit schwerem Gefährdungspotential (*emerging safety issue*) ein, so gelten folgende Meldefristen:

- Die Meldung an Swissmedic muss unverzüglich, spätestens innerhalb von 5 Tagen, erfolgen, wenn kurzfristig Massnahmen zur Wahrung der Arzneimittelsicherheit nötig sind (wie z.B. sofortige Information der Öffentlichkeit, kurzfristiger Marktrückzug) (Art. 62 Abs. 2 Bst. a VAM).
- Eine Meldefrist von maximal 15 Tagen ist angemessen, wenn andere schwerwiegende Arzneimittelrisiken vorliegen, die in der Arzneimittelinformation ungenügend erwähnt sind (Art. 62 Abs. 2 Bst. b VAM).

Es gilt zu beachten, dass *emerging safety issues* die von der ZI für ein Arzneimittel an die *European Medicines Agency* (EMA) gemeldet werden, automatisch als meldepflichtige Signale mit schwerem Gefährdungspotential für die Schweiz gelten, sofern das Arzneimittel/der Wirkstoff in der Schweiz zugelassen ist oder ein Gesuch um Zulassung bei Swissmedic eingereicht wurde.

Mit der Meldung des *emerging safety issues* an Swissmedic sind die verfügbaren Daten zum Signal in einer wertenden Zusammenfassung vorzulegen. Insbesondere sind Swissmedic auch die sich ableitenden risikominimierenden Massnahmen sowie ein entsprechender Zeitplan zur Umsetzung einzureichen.

Wird das *emerging safety issue* durch eine Einzelfallmeldung der Schweiz ausgelöst, erfolgt die Meldung des *emerging safety issue* inklusive der oben aufgeführten Dokumentation zusätzlich zur Meldung der unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW).

Der Meldung des *emerging safety issue* folgend sind in der Regel weitere Analysen und Abklärungen des Signals durch die Zulassungsinhaberin und durch Swissmedic notwendig, um die definitiven Massnahmen zur Risikominimierung zu definieren. Dazu führt Swissmedic ein Verwaltungsverfahren gestützt auf Art. 58 Abs. 3 i.V.m. Art. 66 HMG durch.

6.2 Signale ohne schweres Gefährdungspotential (Definition des *emerging safety issues* nicht erfüllt)

6.2.1 Signale ohne schweres Gefährdungspotential: Umsetzung von Anpassungen der Arzneimittelinformation

Basierend auf Art. 28 der VAM ist die ZI verpflichtet, die Arzneimittelinformation dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik sowie neuen Ereignissen und Bewertungen anzupassen.

Ergibt sich aus der Signalevaluation der ZI die Notwendigkeit einer Anpassung der Arzneimittelinformation, so ist diese ohne spezifische Aufforderung durch Swissmedic einzureichen (Gesuchseinreichung).

Erkennt die ZI ein neues Signal (national oder international), welches eine Änderung der Arzneimittelinformation erfordert, ist konkret folgendes Vorgehen angezeigt:

- Die ZI ist ausdrücklich aufgefordert, im Sinne der Arzneimittel- und Patientensicherheit, entsprechend der Schwere des Risikos die Einreichung zeitnah zum Signalabschluss (durch die ZI) durchzuführen.
- Einreichung eines entsprechenden Gesuches bei Swissmedic spätestens nach 6 Monaten (Tag 0 = Abschluss der Signalevaluation durch die ZI).

6.2.2 Signale ohne schweres Gefährdungspotential: keine Anpassung der Arzneimittelinformation erforderlich

Sind für ein durch die ZI validiertes Signal (noch) keine risikominimierenden Massnahmen angezeigt (z.B., weil weitere Abklärungen notwendig sind), so ist das Signal wie folgt an Swissmedic zu melden:

- Aufnahme der Signalevaluation im Rahmen des nächstfälligen PSUR/PBRER. Ergeben sich im Rahmen der weiteren Signalabklärung durch die ZI, dass risikominimierende Massnahmen ergriffen werden müssen, so sind diese wie in Kapitel 6.2.1 beschrieben, eigenständig von der ZI bei Swissmedic mittels entsprechendem Gesuch einzureichen.

Swissmedic kann im Rahmen der PSUR/PBRER-Begutachtung weitere Informationen zu einem laufenden Signal anfordern und allenfalls risikominimierende Massnahmen im Rahmen eines Verwaltungsverfahrens nach Art. 66 HMG anordnen.

7 Signale die durch ausländische Behörden evaluiert werden

Swissmedic stuft grundsätzlich Signale als meldepflichtig ein, welche von ausländischen Behörden (Länder mit vergleichbarer Arzneimittelkontrollbehörde) evaluiert werden und zugelassene Arzneimittel in der Schweiz betreffen können.

- Swissmedic ist von der ZI über die Aufnahme der Signalevaluation bzw. über sicherheits- und wirksamkeitsrelevante Verfahren (referrals) durch folgende Behörden innerhalb von 15 Tagen zu informieren:
 - EU und EFTA-Länder
 - USA

Die zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Daten und Erkenntnisse zum Signal bzw. zum Verfahren sind Swissmedic in einer wertenden Zusammenfassung zusammen mit dem voraussichtlichen Zeitplan für die Bearbeitung des Signals durch die entsprechende Behörde einzureichen.

Nach der initialen Signalmeldung müssen ohne Aufforderung durch Swissmedic, keine Zwischenberichte eingereicht werden.

- Swissmedic ist von der ZI ausserdem über die Ergebnisse und resultierenden Massnahmen innerhalb von 15 Tagen nach Abschluss der Signalevaluation bzw. des Verfahrens durch die entsprechende Behörde zu informieren.

Im Rahmen dieser Information sind die für die Schweiz vorgesehenen Massnahmen (inklusive Zeitplan der Umsetzung) von der ZI konkret zu definieren. Sieht die ZI eine durch eine ausländische Behörde geforderte risikominimierende Massnahme für die Schweiz als nicht angezeigt an, so ist dies gegenüber Swissmedic klar zu begründen. Die vorgesehenen Massnahmen bzw. die Stellungnahme werden durch Swissmedic evaluiert. Abweichende Ergebnisse betreffend risikominimierender Massnahmen bzw. deren zeitlicher Umsetzung (z.B. Wortlaut der Anpassung der Arzneimittelinformation, die Frist zur Einreichung des entsprechenden Gesuches sowie ggf. weitere Massnahmen (z.B. DHPC)) werden im Rahmen eines Verwaltungsverfahrens gemäss Art. 66 HMG geprüft.

Risikominimierende Massnahmen die im Rahmen von PSUR/PBRER Evaluationen durch die oben aufgeführten Behörden angeordnet werden, sind innerhalb von 3 Monaten (Tag 0 = Abschluss der PSUR/PBRER Evaluation durch die jeweilige Behörde) an Swissmedic zu melden. Dabei sind die vorgesehenen Massnahmen für die Schweiz darzulegen; die Einreichung eines Gesuches um Anpassung der Arzneimittelinformation oder anderer risikominimierender Massnahmen soll zeitgleich erfolgen.

8 Gebührenverrechnung

Swissmedic erhebt für Verwaltungsverfahren im Rahmen der Signalbearbeitung (z. B. Umsetzung Anpassung der AI, DHPC, Sistierung, Widerruf) **Gebühren nach Aufwand** (Art. 1 i.V.m. Art. 4 GebV).

9 Umsetzung risikominimierender Massnahmen bei Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen, Biosimilar und Co-Marketing Arzneimitteln

Swissmedic evaluiert Signale i.d.R. Wirkstoff-basiert, in bestimmten Fällen auch Substanzklassen-basiert. Sofern mehrere Zulassungsinhaberinnen von einem Signal betroffen sind, erfolgt die Kommunikation bezüglich inhaltlicher Aspekte sowie geplanter risikominimierender Massnahmen im Rahmen des Signals i.d.R. mit den Zulassungsinhaberinnen der jeweiligen Referenzarzneimittel (dies gilt auch für Biosimilars) sowie mit den Zulassungsinhaberinnen von Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen *mit Innovation*.

Wenn das Referenzarzneimittel nicht mehr zugelassen ist, wird die Kommunikation mit den Zulassungsinhaberinnen von Biosimilars und von bekannten Wirkstoffen mit und ohne Innovation geführt.

Die Zulassungsinhaberinnen von Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen *ohne Innovation*, Biosimilars und Co-Marketing Arzneimitteln werden per Vorbescheid/Verfügung über den Ausgang der Signalevaluation dann informiert, wenn zusätzliche risikominimierende Massnahmen notwendig sind, wie z.B eine DHPC oder die Einführung von Schulungsmaterialien.

Für die Zulassungsinhaberinnen von Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen *ohne Innovation* sowie Biosimilars besteht das generell geltende Aktualisierungsgebot nach Artikel 28 VAM (Verpflichtung die Arzneimittelfach- und Patienteninformationen an den aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik anzupassen, respektive an das Referenzarzneimittel).

Bei Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen *ohne Innovation* muss die Fachinformation und die Patienteninformation textlich mit derjenigen des/r Referenzarzneimittel/s identisch sein (Anhang 4 Ziff. 1 Abs. 5 respektive Anhang 5 Ziff. 1 Abs. 6 der AMZV).

Auch für die Zulassungsinhaberinnen von Biosimilars gilt, dass insbesondere Änderungen in den Sicherheitsrubriken der Arzneimittelinformation des Referenzpräparates (Fachinformation: Kontraindikationen, Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, Interaktionen und Unerwünschte Wirkungen) aktiv verfolgt und unaufgefordert entweder ein entsprechendes genehmigungspflichtiges Änderungsgesuch oder eine nachvollziehbare wissenschaftliche Begründung im Falle der Nicht-Anpassung einreicht werden muss.

Die Anpassungen an das Referenzarzneimittel müssen spätestens 90 Tage nach Publikation der aktualisierten Arzneimittelinformationstexte des Referenzarzneimittels bei Swissmedic eingereicht werden.

Bei Co-Marketing-Präparaten sind Änderungen innerhalb von 30 Tagen nach Genehmigung der Änderungen des Basispräparates der Swissmedic zu melden. Dabei müssen die für das Basispräparat genehmigten Änderungen für das Co-Marketing Arzneimittel unverändert übernommen werden.

10 Formale Anforderungen an die Signalmeldung

Signalmeldungen gemäss Kapitel 6.1 sowie Kapitel 7 sind wie folgt an Swissmedic zu richten:

- Adressat: Abteilung Arzneimittelsicherheit, Einheit Risikomanagement
- Die Signalmeldungen können per Post (CD) oder via Portal eingereicht werden.
- Ab 1. Januar 2020 sind für initiale Signalmeldungen sowie für Follow up Meldungen zu Signalen *ohne Swissmedic Signal ID* das Formular «MU101_10_025e_FO Signal Notification Form» zu

verwenden. Der Begleitbrief entfällt. Zusätzliche Dokumente zur Signalmeldung wie assessment reports anderer Behörden, ausführliche Stellungnahmen, Referenzen etc. sind als Beilage zusammen mit dem Meldeformular einzureichen.

- Für Informationen zu Signalen, die bereits eine Ihnen bekannte Swissmedic Signal ID haben, ist das Meldeformular nicht zu verwenden; es ist ein Begleitbrief beizulegen, welcher die Signal ID im Betreff eindeutig wie folgt vermerkt:
Betreff: Swissmedic signal ID_Active substance _ brand name (therapeutic class) _ adverse reaction (MedDRA term)

Beachten Sie bei Portaleinreichungen bitte folgende Punkte:

- Bitte reichen Sie die Signaldokumentation unter „safety communication“ ein.
- Für Informationen zu Signalen *mit Swissmedic Signal ID*: Aktuell werden Signale noch nicht auf dem Portal angezeigt. Einreichung von Informationen zu Signalen mit Signal ID können daher nur unter korrekter Angabe der Signal ID im Begleitbrief (siehe oben) zugeordnet werden.

11 Informationen zur Gesuchseinreichung „Änderung der Arzneimittelinformationen“ im Rahmen von Signalevaluationen durch Swissmedic

Im Rahmen von Signalevaluationen durch Swissmedic (Signale mit Signal ID) wird gemäss Signalprozess, der definitive Textwortlaut für die Änderung der Arzneimittelinformation und/oder Packmittel mit Signalabschluss verfügt.

Nach der Signalverfügung ist die Änderung der Texte im Rahmen des Gesuchs **C.I.1 a) Typ IA_{IN}** innerhalb von 30 Kalendertagen bei Swissmedic einzureichen. Rechtsgrundlage ist Art. 21 VAM.

Diese Änderungsgesuche dürfen allerdings nicht im Rahmen eines Mehrfachgesuches eingereicht werden.

Der Signalprozess im Detail:

- Ist im Rahmen der Signalevaluation durch Swissmedic eine Änderung der Arzneimittelinformation erforderlich, so wird der Textwortlaut der Änderung der Zulassungsinhaberin per Brief mitgeteilt. Die Zulassungsinhaberin erhält die Gelegenheit zu den Massnahmen und dem Textwortlaut der Änderung Stellung zu nehmen.

Sofern keine gegenteilige Mitteilung der Zulassungsinhaberin innerhalb der vorgegebenen Frist vorgelegt wird, wird vom Einverständnis der Zulassungsinhaberin ausgegangen und Swissmedic kann den Text direkt verfügen und das Signal mit der dieser Verfügung abschliessen.

Bei gegenteiliger Mitteilung durch die Zulassungsinhaberin wird Swissmedic die Antwort der Firma begutachten und mittels Vorbescheid das Ergebnis mitteilen.

Nach der Verfügung des Textwortlauts im Rahmen des Signalabschlusses sind die angepassten Arzneimittelinformations- und/oder Packmitteltexthe als Gesuch C.I.1 a) Typ IA_{IN} einzureichen.

- Bei umfangreichen und komplexen Änderungen kann Swissmedic den Wortlaut allgemein vorgeben. In diesem Fall soll die Zulassungsinhaberin den definitiven Text ggf. zusammen mit einer Stellungnahme einreichen. Nach Begutachtung des Textvorschlags, teilt Swissmedic der Zulassungsinhaberin den Begutachtungsentscheid inkl. allfälliger Textkorrekturen im Rahmen eines Vorbescheids mit.

Nach der Antwort der Zulassungsinhaberin auf den Vorbescheid wird der definitive Text verfügt. Anschliessend erfolgt die Gesuchseinreichung C.I.1 a) Typ IA_{IN}) in der vorgegebenen Frist.

Bitte referenzieren Sie bei den Gesuchseinreichungen aus den Signalen immer auf die vorliegende Signal-ID.

Die Gesuchstypen für Änderungsgesuche von Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen *ohne Innovation*, Biosimilars sowie Co-Marketing Präparaten sind den entsprechenden gültigen Wegleitungen zu entnehmen.

Änderungshistorie

Version	Gültig und verbindlich ab	Beschreibung, Bemerkung (durch Autor/in erstellt)	Visum Autor/in
6.0	01.04.2020	Kapitel 2: Korrektur_ die angegebene Referenz «GVP Module IX Addendum 1» wurde durch «GVP Annex I - Definitions (Rev 4)» ersetzt.	dst
5.0	01.01.2020	Kapitel 11: Vollständige Überarbeitung (Anpassung des Signalprozesses bei Änderung der Arzneimittelinformation als risikomindernde Massnahme)	dst
4.0	15.11.2019	Kapitel 10: Einführung des Formulars «MU101_10_025e_FO Signal Notification Form»	dst
3.0	01.04.2019	Neue Kapitel eingefügt: <ul style="list-style-type: none"> • 9. Umsetzung risikominimierender Massnahmen bei Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen, Biosimilar und Co-Marketing Arzneimitteln • 11. Informationen zur Gesuchseinreichung „Anpassung der Arzneimittelinformationen“ (HMV IV) 	dst
2.0	01.01.2019	Firmensignale ohne schweres Gefährdungspotential: Frist für die Umsetzung von Anpassungen der Arzneimittelinformation von 3 auf 6 Monate verlängert (siehe Kapitel 6.2.1)	dst
1.0	01.01.2019	Umsetzung HMV4	dst