

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|----------|
| 1 | Abkürzungen | 1 |
| 2 | Einleitung | 1 |
| 3 | Zielsetzung..... | 2 |
| 4 | Geltungsbereich | 2 |
| 5 | Grundlagen RMP/E2EBeschreibung | 2 |
| 6 | RMP Pflicht im Rahmen von Zulassungsgesuchen | 2 |
| 7 | RMP-Updates | 3 |
| 8 | Inhalt und Format des RMP | 3 |
| 9 | Pharmacovigilance Aktivitäten und Risikomindernde Massnahmen..... | 3 |
| 9.1 | Anmerkung zu Schulungsmaterialien..... | 4 |
| 10 | RMP Zusammenfassung | 4 |

1 Abkürzungen

| | |
|-------------------|--|
| Abs. | Absatz |
| AIPS | Arzneimittelinformation Publikationsplattform Swissmedic |
| Art. | Artikel |
| Bst. | Buchstabe |
| eCTD | Electronic Common Technical Document (ICH) |
| EMA | European Medicines Agency |
| GVP Module V | Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 1) |
| HMG | Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz; SR 812.21) |
| ICH | International Conference of Harmonisation |
| ICH E2E Guideline | ICH Harmonised Tripartite Guideline on Pharmacovigilance Planning E2E |
| KT | Kalendertage |
| PSUR | Periodic Safety Update Report |
| PBRER | Periodic Benefit-Risk Evaluation Report |
| PVP | Pharmacovigilance Plan |
| RMP | Risk Management Plan/ Risikomanagement-Plan |
| VAM | Verordnung vom 21. September 2018. über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung; SR 812.212.21) |
| Ziff. | Ziffer |

2 Einleitung

Der Risikomanagement-Plan (RMP) eines Arzneimittels mit den darin dargestellten Risikoaspekten des Arzneimittels, den geplanten Pharmacovigilance-Aktivitäten sowie risikomindernde Massnahmen, ist Bestandteil des Zulassungsdossiers (Modul 1). Die Evaluation der Dokumentation ist integraler Bestandteil der Zulassungsentscheidung.

Zweck des RMP ist es, bekannte sowie zum Zeitpunkt der Zulassung des Arzneimittels vermutete potenzielle Risikoaspekte zu beschreiben und Strategien festzulegen, wie diese weiter charakterisiert werden können und wie diesen risikomindernd begegnet werden kann.

Swissmedic veröffentlicht seit November 2015 Zusammenfassungen der RMP von zugelassenen Arzneimitteln. Anhand der öffentlich zugänglichen Zusammenfassungen der RMP erhalten

interessierte Fachkreise als auch Laien Informationen darüber, welche Massnahmen zur weiteren Charakterisierung und Minimierung der Risiken für das entsprechende Arzneimittel angeordnet wurden.

Die RMP-Zusammenfassungen ergänzen die öffentlich verfügbaren Fach- und Patienteninformationen und sind via Arzneimittelinformation-Publikationsplattform Swissmedic (AIPS unter www.swissmedicinfo.ch) des entsprechenden Arzneimittels verlinkt.

3 Zielsetzung

Diese Wegleitung beschreibt die Anforderungen an die Einreichung von RMP, der RMP-Updates und der RMP-Zusammenfassungen. Es erläutert den Zulassungsinhaberinnen die dafür geltenden formellen und regulatorischen Aspekte.

4 Geltungsbereich

Diese Wegleitung gilt für den Bereich Arzneimittelsicherheit für die Einreichung von RMP, RMP-Updates sowie RMP-Zusammenfassungen.

5 Grundlagen RMP/E2EBeschreibung

Die Guidelines des International Council for Harmonisation (ICH) definieren in der Schweiz den „aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik“, sofern dies nicht anders in Gesetzen oder Verordnungen festgelegt wird. Das Grundlagendokument „ICH E2E Guideline - Pharmacovigilance Planning“ beschreibt zwei Hauptaspekte des RMP: die Spezifikation der Risiken eines Arzneimittels und den Pharmacovigilance Plan (PVP).

Die European Medicines Agency (EMA) Guideline „Good pharmacovigilance practices (GVP): Module V – Risk management systems“ orientiert sich an der ICH E2E Guideline und definiert weitere inhaltliche sowie formale Anforderungen des RMP.

In der Schweiz regelt Art. 4 der Arzneimittelverordnung (VAM) und Art. 11 Abs. 2 Bst. a Ziff. 5 des Heilmittelgesetzes (HMG) die grundsätzliche Pflicht zur RMP Einreichung.

Für ein einheitliches Verständnis wird im Text von RMP gesprochen; dieser Ausdruck deckt sowohl das RMP-Format gemäss GVP Module V als auch das „Pharmacovigilance Planning“ gemäss ICH E2E Guideline ab.

6 RMP Pflicht im Rahmen von Zulassungsgesuchen

Die Einreichung eines RMP bzw. eines RMP-Updates ist erforderlich für folgende Gesuche:

1. Erstzulassungsgesuche:

- Gesuche um Zulassung eines Humanarzneimittels, das mindestens einen neuen Wirkstoff enthält
- Gesuche um Zulassung eines Orphan Drug, das mindestens einen neuen Wirkstoff enthält
- Biotechnologische Arzneimittel (einschliesslich Biosimilars)
- Impfstoffe für den Menschen

2. Gesuche um Zulassungserweiterung (bisher „wesentliche Änderung“) eines bereits RMP pflichtigen Arzneimittels

- pädiatrische Indikation / andere signifikante Änderung der Indikation
- neue Dosierungsempfehlung
- neue Anwendungsart/Darreichungsform
- neuer Herstellungsprozess (bei biotechnologisch hergestellten Substanzen)

Für solche Gesuche ist ein RMP/RMP-Update dann einzureichen, wenn die Zulassungserweiterung Anpassungen im RMP bedingt, die folgende Aspekte betreffen:

- Risikoaspekte des Arzneimittels („safety concerns“)

- Pharmacovigilance-Aktivitäten („pharmacovigilance activities“)
- Risikomindernde Massnahmen („risk minimisation measures“)

Sollte eine RMP Einreichung nicht notwendig sein (keine Änderung der Risikoaspekte, der Pharmacovigilance-Aktivitäten sowie der risikomindernden Massnahmen), so ist dies im Begleitschreiben des Gesuches um Zulassungserweiterung kurz darzulegen und zu begründen.

Generell ist auf Anforderung von Swissmedic ein RMP/RMP-Update zu jedem Zeitpunkt des Lebenszyklus eines Arzneimittels einzureichen, wenn es Bedenken hinsichtlich des Nutzen-Risiko Verhältnisses gibt.

7 RMP-Updates

Grundsätzlich sind Updates des RMP im Lebenszyklus des Arzneimittels dann erforderlich, wenn sich der Kenntnisstand zu den beschriebenen bedeutenden Arzneimittelrisiken ändert oder sich neue Risiken abzeichnen.

Ergeben neue Erkenntnisse zum Nutzen-Risikoprofil eines Arzneimittels Anpassungen des RMP, insbesondere in Bezug auf die Risikoaspekte des Arzneimittels („safety concerns“), die Pharmacovigilance-Aktivitäten oder die risikomindernden Massnahmen, so ist die Einreichung eines RMP-Updates angezeigt.

Die Routineeinreichung des RMP-Updates erfolgt zusammen mit dem Periodic Safety Update Report (PSUR) bzw. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER), wobei dies entsprechend im Begleit-Formular angekreuzt werden muss. Die Begutachtung des RMP-Update erfolgt im Rahmen der PSUR/PBRER Begutachtung.

8 Inhalt und Format des RMP

Das Risikomanagement-System muss in einem angemessenen Verhältnis zu den identifizierten und potenziellen Risiken des Arzneimittels und dem Bedarf an Daten über die Unbedenklichkeit nach Zulassung bzw. Registrierung stehen.

Grundsätzlich ist das Risikomanagement eines Arzneimittels als globale Aktivität anzusehen. Unterschiede können sich dennoch ergeben, insbesondere durch unterschiedliche Indikationen, Spezifitäten der Gesundheitssysteme oder etwa der Zielpopulation. Daher können unterschiedliche Versionen des RMP eines Arzneimittels in bestimmten Regionen gültig sein.

Der Swissmedic vorzulegende RMP ist inhaltlich und formal basierend auf der ICH E2E Guideline „Pharmacovigilance Planning“ respektive der EMA Guideline „Good pharmacovigilance practices (GVP): Module V – Risk management systems“ zu erstellen. Eine RMP-Vorlage kann der entsprechenden EMA Leitlinie entnommen werden („Guidance on format of the risk management plan (RMP) in the EU-integrated format“).

Beim Vorliegen eines bei der EMA eingereichten oder eines bereits durch die EMA genehmigten RMP ist dieser Swissmedic vorzulegen.

Updates/Änderungen des RMP sind sowohl im Änderungsmodus als auch in der bereinigten Fassung einzureichen.

9 Pharmacovigilance Aktivitäten und Risikomindernde Massnahmen

Alle im RMP bzw. im RMP-Update beschriebenen Pharmacovigilance-Aktivitäten (wie z.B. gezielte Fragebögen) sowie Massnahmen zur Risikominderung gelten bindend mit der Gutheissung eines Zulassungsgesuches bzw. eines RMP-Update auch für die Schweiz und müssen entsprechend umgesetzt werden. Allfällige Diskrepanzen sind aufzuzeigen und konzise zu begründen.

Die Überprüfung der Umsetzung der Aktivitäten gemäss RMP ist u.a. Gegenstand der von Swissmedic durchgeführten Pharmacovigilance-Inspektionen.

9.1 Anmerkung zu Schulungsmaterialien

Verpflichtet sich die ZulassungsinhaberIn eines Arzneimittels im Rahmen des RMP/RMP-Updates zur Umsetzung von Schulungsmaterialien (z.B. für Fachpersonen und/oder Patienten) oder zur Umsetzung anderer Materialien, sind diese Unterlagen in den Amtssprachen (deutsch, französisch, italienisch) in der Schweiz zu implementieren. Es dürfen keine Werbeinhalte oder Widersprüche zur Arzneimittelinformation (d.h. das Material ist an die genehmigte Arzneimittelinformation anzupassen) enthalten sein.

Die rechtliche Verantwortung für den Inhalt des Materials verbleibt alleine bei der ZulassungsinhaberIn. Die Materialien sind Swissmedic auf Aufforderung vorzulegen.

10 RMP Zusammenfassung

Eine Zusammenfassung des RMP ist für alle Zulassungsgesuche wie in Kapitel 6 Punkt 1 und 2 aufgeführt einzureichen.

Die Einreichung der RMP Zusammenfassung wird als Auflage festgelegt und erfolgt nach der Genehmigung des Gesuches.

Die RMP Zusammenfassung ist Swissmedic als eigenständiges Dokument (Format und Inhalt s. Dokument „Guidance on format of the risk-management plan in the European Union part VI: Summary of activities in the risk-management plan by product“) mit Begleitschreiben (**kein** separates Gesuch) bis 60 Kalendertage (KT) nach Genehmigung des Zulassungsgesuches in englischer Sprache vorzulegen (Einreichung via Swissmedic Portal delivery type „communication“, wenn eCTD delivery type «variation/new application» oder CD per Post).

Eine Übersetzung in die Landessprachen ist nicht vorgesehen. Die Publikation erfolgt in Englisch, wobei die Verantwortung für den korrekten Text bei der Firma liegt.

Das zur Veröffentlichung bestimmte Dokument sollte wie folgt ergänzt werden:

Titelblatt – mit Angabe des Namens des Arzneimittels, Wirkstoff, Version-Nummer des zu Grunde liegenden RMPs, Name der ZulassungsinhaberIn, Datum und folgendem Disclaimer wörtlich:
 The Risk Management Plan (RMP) is a comprehensive document submitted as part of the application dossier for market approval of a medicine. The RMP summary contains information on the medicine's safety profile and explains the measures that are taken in order to further investigate and follow the risks as well as to prevent or minimise them.

The RMP summary of “Bezeichnung des Arzneimittels” is a concise document and does not claim to be exhaustive.

As the RMP is an international document, the summary might differ from the “Arzneimittelinformation / Information sur le médicament” approved and published in Switzerland, e.g. by mentioning risks occurring in populations or indications not included in the Swiss authorization.

Please note that the reference document which is valid and relevant for the effective and safe use of “Bezeichnung des Arzneimittels” in Switzerland is the “Arzneimittelinformation/ Information sur le médicament” (see www.swissmedic.ch) approved and authorized by Swissmedic. “Name of the marketing authorisation holder” is fully responsible for the accuracy and correctness of the content of the published summary RMP of “Bezeichnung des Arzneimittels”.

Bei der Erstellung der Zusammenfassung ist auf Vollständigkeit (Aufführen aller Risiken und risikomindernden Massnahmen) und auf eine verständliche Sprache zu achten.

Die RMP-Zusammenfassung wird von Swissmedic geprüft und, sofern keine Beanstandung vorliegt, auf der Swissmedic Homepage aufgeschaltet und im AIPS verlinkt. Es erfolgt keine separate Korrespondenz mit der ZulassungsinhaberIn. Im Falle einer Beanstandung wird die ZulassungsinhaberIn kontaktiert.

Updates von RMP-Zusammenfassungen:

Sind Updates des RMP im Lebenszyklus des Arzneimittels erforderlich (siehe Kapitel 7) so ist auch die RMP-Zusammenfassung zu aktualisieren. Für diese gelten die oben genannten formalen und inhaltlichen Anforderungen. Die RMP-Updates sind zusammen mit den PSUR/PBRER einzureichen.

Anfragen

Bitte schriftlich an riskmanagement@swissmedic.ch

Änderungshistorie

| Version | Gültig und verbindlich ab | Beschreibung, Bemerkung | Visum Autor/in |
|------------|---------------------------|---|----------------|
| 3.0 | 15.07.2019 | Ergänzung Einreichung via eCTD (Kap 10) | dst |
| 2.0 | 01.04.2019 | Präzisierung der Einreichung via Swissmedic Portal: delivery type „communication“ (Kap 10) | dst |
| 1.0 | 01.01.2019 | Umsetzung HMV4 | dst |