

## Inhaltsverzeichnis

|           |   |          |
|-----------|---|----------|
| <b>1</b>  | <b>Abkürzungen</b> .....  | <b>1</b> |
| <b>2</b>  | <b>Einleitung</b> .....   | <b>2</b> |
| <b>3</b>  | <b>Zielsetzung</b> .....  | <b>2</b> |
| <b>4</b>  | <b>Geltungsbereich</b> .....  | <b>2</b> |
| <b>5</b>  | <b>Grundlagen RMP/E2E Beschreibung</b> .....                              | <b>2</b> |
| <b>6</b>  | <b>RMP Pflicht im Rahmen von Zulassungsgesuchen</b> .....                 | <b>3</b> |
| 6.1       | Zulassungsgesuche nach Artikel 11 HMG (ordentliches Verfahren) .....      | 3        |
| 6.2       | Zulassungsverfahren nach Art. 12 HMG .....                                | 3        |
| 6.3       | Zulassungsverfahren nach Artikel 13 und 14 HMG .....                      | 3        |
| <b>7</b>  | <b>RMP Updates</b> .....  | <b>4</b> |
| 7.1       | Voraussetzungen zur Einreichung von RMP Updates.....                      | 4        |
| 7.1.1     | RMP Updates im Rahmen von Gesucheinreichungen .....                       | 4        |
| 7.1.2     | Gesuch RMP Update.....  | 4        |
| <b>8</b>  | <b>Inhalt und Format des RMP</b> .....                                    | <b>5</b> |
| 8.1       | Schweiz spezifischer Anhang (SSA) zum RMP .....                           | 5        |
| <b>9</b>  | <b>Pharmacovigilance Aktivitäten und risikomindernde Massnahmen</b> ..... | <b>5</b> |
| 9.1       | Studienberichte der Pharmacovigilance Aktivitäten .....                   | 5        |
| 9.2       | Anmerkung zu Schulungsmaterialien.....                                    | 5        |
| <b>10</b> | <b>RMP Zusammenfassung</b> .....  | <b>6</b> |
| <b>11</b> | <b>Anfragen</b> .....   | <b>6</b> |
| <b>12</b> | <b>Änderungshistorie</b> .....  | <b>7</b> |

## 1 Abkürzungen

|                   |  |
|-------------------|--|
| Abs.              | Absatz   |
| 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/ PBRER       | Periodic Safety Update Report / 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) |

|       |  |
|-------|--|
| VAZV  | Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 22. Juni 2006 über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (SR 812.212.23) |
| 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 ([www.swissmedicin.ch](http://www.swissmedicin.ch)) des entsprechenden Arzneimittels verlinkt.

## 3 Zielsetzung

Diese Wegleitung beschreibt die Anforderungen an die Einreichung der 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 für Humanarzneimittel.

## 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. 11 Abs. 2 Bst. a Ziff. 5 des Heilmittelgesetzes (HMG) und Art. 4 der Arzneimittelverordnung (VAM) die Pflicht zur RMP Einreichung. Die Arzneimittel-Zulassungsverordnung (AMZV) regelt im Abschnitt 2 Art. 5 Bst. a die Anforderungen an die Dokumentation für die Zulassung eines Humanarzneimittels in Bezug auf den Risikomanagement-Plan.

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

Art. 11 Abs. 2 Bst. a Ziff. 5 des Heilmittelgesetzes (HMG) sowie Art. 4 der VAM halten die Pflicht zur RMP Einreichung im Rahmen von Zulassungsgesuchen und Gesuchen um Zulassungserweiterung fest.

### 6.1 Zulassungsgesuche nach Artikel 11 HMG (ordentliches Verfahren)

Die Einreichung eines RMP nach Art. 4 VAM ist erforderlich für Erstzulassungsgesuche im Verfahren nach Artikel 11 HMG:

- Gesuch um Zulassung eines Humanarzneimittels, das mindestens einen neuen Wirkstoff (chemisch oder biologisch) enthält.
- Gesuch um Zulassung eines Orphan Drug, das mindestens einen neuen Wirkstoff (chemisch oder biologisch) enthält.
- Eine Pflicht zur Einreichung eines RMP ergibt sich gemäss Art. 11 HMG auch für folgende Gesuche:
- Zulassungsgesuche von Arzneimitteln, welche nicht für ein vereinfachtes Zulassungsverfahren klassifizieren (Art. 12, Abs. 5 Bst a-e VAZV), namentlich Impfstoffe, Seren und Toxine, Blutprodukte, Arzneimittel die gentechnisch veränderte Organismen enthalten, biotechnologische Arzneimittel inkl. Biosimilars sowie Gentherapeutika.

### 6.2 Zulassungsverfahren nach Art. 12 HMG

Für Humanarzneimittel welche die Zulassung als «BWS mit Innovation» beantragen, wird eine RMP Einreichung in folgenden Fällen als erforderlich erachtet:

- die Zulassung des «BWS mit Innovation» ist mit neuen Risiken («safety concerns») in Bezug auf die «Innovation» verbunden z.B. Risiken in einer neuen vulnerablen Patientenpopulation bei vom Referenzpräparat abweichender Indikation.
- es bestehen für mindestens einen Wirkstoff Sicherheitsbedenken/Risiken («safety concerns»), welche zusätzliche risikominimierende Massnahmen bedingen.

Arzneimittel welche die Zulassung als «BWS ohne Innovation» beantragen, sind nicht RMP-pflichtig. Bestehen jedoch für das Referenzpräparat «safety concerns» welche zusätzliche risikominimierende Massnahmen bedingen, so sind diese in der Regel auch für das «BWS ohne Innovation» umzusetzen. Swissmedic kann die Umsetzung analoger Massnahmen für «BWS ohne Innovation» im Rahmen des Zulassungsverfahrens verlangen.

### 6.3 Zulassungsverfahren nach Artikel 13 und 14 HMG

Für vereinfachte Zulassungen nach Art. 13 HMG gilt:

- Die bei Swissmedic eingereichte Dokumentation muss mit derjenigen identisch sein, auf Grund derer die Referenzbehörde die Zulassung des Arzneimittels resp. dessen Änderung genehmigt hat. Die Wegleitung «Zulassung Humanarzneimittel nach Art. 13 HMG HMV4» ist zu beachten.
- Für Gesuche nach Art. 13 HMG um Zulassung einer neuen aktiven Substanz und deren Indikationserweiterungen ist die aktuelle RMP Version der Referenzbehörde im Modul 1 vorzulegen.

Für vereinfachte Zulassungen nach Art. 14 Abs. 1 Bst. a<sup>bis</sup> –<sup>quater</sup> HMG zugelassen werden, ist keine RMP Einreichung vorgesehen.

Für vereinfachte Zulassungen nach Art. 14 Abs. 1 Bst. b und c<sup>bis</sup> HMG zugelassen werden, wird ein RMP dann als erforderlich erachtet, wenn für mindestens einen Wirkstoff Sicherheitsbedenken («safety concerns») bestehen, welche zusätzliche risikominimierende Massnahmen bedingen.

## 7 RMP Updates

Auslöser eines RMP Updates sind u.a. Ergebnisse aus Risikobewertungen bei Zulassung einer neuen Indikation, weitere Zulassungserweiterungen (wie z.B. neue galenische Form, neue Dosierungsempfehlung), Signalevaluationen, PSUR/PSUSA Evaluationen, Ergebnisse aus PASS etc.

### 7.1 Voraussetzungen zur Einreichung von RMP Updates

RMP Updates sind während des gesamten Lifecycle für Arzneimittel vorzulegen, welche gemäss Kapitel 6.1 bis 6.3 der vorliegenden WL RMP-pflichtig sind und bei der Erstzulassung oder später mit einer Indikations- oder Zulassungserweiterung, ein RMP vorgelegt wurde.

Dabei sind die im folgenden aufgeführten Voraussetzungen zu beachten.

Grundsätzlich sind RMP Updates nur dann einzureichen, wenn mindestens einer der folgenden Aspekte des RMP inhaltlich vom Update betroffen ist:

- Risikoaspekte des Arzneimittels („safety concerns“) und/oder
- Pharmacovigilance-Aktivitäten („additional pharmacovigilance activities“) und/oder
- risikomindernde Massnahmen („risk minimisation measures“)

RMP Updates, welche keine Anpassungen der Risikoaspekte des Arzneimittels („safety concerns“), der Pharmacovigilance-Aktivitäten oder der risikomindernden Massnahmen betreffen sind nicht einzureichen.

#### 7.1.1 RMP Updates im Rahmen von Gesuchseinreichungen

RMP Updates welche inhaltlich mit Gesuchen um Indikationserweiterungen bzw.

Zulassungserweiterungen (wie z.B. neue galenische Form, neue Dosierungsempfehlung), Gesuchen um sicherheitsrelevante Anpassungen der Arzneimittelinformation oder PSUR/PBRER Einreichungen zusammenhängen, sind im Rahmen des verbundenen Gesuches vorzulegen und werden im Rahmen dieser Gesuche begutachtet.

Sind für Gesuche um Indikations-bzw. Zulassungserweiterung (früher «wesentliche Änderung») die Voraussetzungen für eine RMP Update Einreichung nicht erfüllt (siehe 7.1 Voraussetzungen zur Einreichung von RMP Updates), so ist dies im Begleitbrief des Gesuches jeweils aufzuführen und explizit zu bestätigen.

#### 7.1.2 Gesuch RMP Update

RMP Updates welche nicht im direkten Zusammenhang mit einem Gesuch um Indikationserweiterungen, Änderungen oder Zulassungserweiterungen stehen, wie z.B. Anpassungen der zusätzlichen Pharmacovigilancemassnahmen, Re-klassifizierungen der safety concerns etc. sind als Gesuch «AMS RMP update» einzureichen.

Die Fristen für die Einreichung des RMP Updates sind wie folgt:

- EU RMP: innerhalb von 3 Monaten nach Genehmigung des RMP Updates durch die EMA
- Falls es sich nicht um einen EU RMP handelt: innerhalb von 3 Monaten nach dem «Final Sign off» des RMP Updates.

RMP Updates, welche keine Anpassungen der Risikoaspekte des Arzneimittels („safety concerns“), der Pharmacovigilance-Aktivitäten oder der risikomindernden Massnahmen betreffen sind nicht einzureichen.

## 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 zusammen mit dem Assessmentreport vorzulegen.

### 8.1 Schweiz spezifischer Anhang (SSA) zum RMP

Ein SSA ist dann notwendig, wenn Abweichungen zum eingereichten RMP (EU RMP, Core RMP) in der Umsetzung von Pharmacovigilance Aktivitäten oder von risikominimierenden Massnahmen in der Schweiz vorgesehen sind. Ein SSA ist auch notwendig, wenn für die Schweiz abweichende Sicherheitsbedenken zum EU oder Core RMP formuliert werden. Die Abweichungen sind im SSA zu begründen.

Der SSA wird von Swissmedic geprüft und darüber entschieden.

## 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 im SSA aufzuzeigen und konzise zu begründen (siehe unter 8.1).

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

### 9.1 Studienberichte der Pharmacovigilance Aktivitäten

Führen Studienergebnisse der im Pharmacovigilanceplan aufgeführten Studien zu Anpassungen der Arzneimittelinformationen oder weiteren risikominimierenden Massnahmen, so sind die Studienberichte, falls nicht anders durch Swissmedic verfügt, im Rahmen des entsprechenden Änderungsgesuches einzureichen. Zulassungsinhaberinnen sind basierend auf Art. 28 der VAM verpflichtet, die Arzneimittelinformation dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik sowie neuen Ereignissen und Bewertungen anzupassen.

Eine routinemässige Einreichung von Studienberichten ist nicht vorgesehen.

### 9.2 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 enthalten sein, d.h. das Material ist fortlaufend an die genehmigte Arzneimittelinformation anzupassen.

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 durch Swissmedic genehmigten RMP/RMP Updates einzureichen.

Die Einreichung der RMP Zusammenfassung wird immer 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](http://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 formal geprüft und, sofern keine Beanstandung vorliegt, auf der Swissmedic Homepage aufgeschaltet und im [www.swissmedicin.ch](http://www.swissmedicin.ch) verlinkt. Es erfolgt keine separate Korrespondenz mit der ZulassungsinhaberIn. Im Falle einer Beanstandung wird die ZulassungsinhaberIn kontaktiert.

## 11 Anfragen

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

## 12 Änderungshistorie

| Version | Gültig und verbindlich ab | Beschreibung, Bemerkung (durch Autor/in erstellt)  | Visum Autor:in |
|---------|---------------------------|--|----------------|
| 4.0     | 01.03.2022                | Kapitel 6: Präzisierung zur RMP Pflicht im Rahmen von Zulassungsverfahren<br>Kapitel 7: Präzisierung der Voraussetzungen und des Prozedere zur Einreichung von RMP Updates<br>Neu: Unterkapitel 8.1: Schweiz spezifischer Anhang (SSA) zum RMP<br>Kapitel 9: Präzisierungen zur Einreichung von Studienergebnissen des Pharmacovigilanceplans und zu Schlulungsmaterialien<br>Kapitel 10 Präzisierungen zu RMP Zusammenfassungen<br><br>Weitere redaktionelle Anpassungen in diversen Kapiteln | dst            |
| 3.0     | 19.07.2019                | 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            |