

Table des matières

1	Abréviations.....	1
2	Dispositions régissant l'annonce de signaux	2
3	Introduction	2
4	Objectif.....	2
5	Champ d'application	2
6	Signaux des firmes (signaux évalués par les détenteurs d'autorisation)	2
6.1	Signaux à potentiel de risque grave (<i>emerging safety issues</i> selon la définition donnée dans le GVP Module IX)	3
6.2	Signaux sans potentiel de risque grave (ne correspondant pas à la définition des <i>emerging safety issues</i>)	3
6.2.1	Signaux sans potentiel de risque grave : Adaptations de l'information sur le médicament...3	
6.2.2	Signaux sans potentiel de risque grave et ne nécessitant pas d'adaptation de l'information sur le médicament	4
7	Signaux évalués par des autorités étrangères.....	4
8	Facturation des émoluments	5
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	5
10	Exigences formelles envers la déclaration d'un signal	5
11	Informations relatives au dépôt d'une demande « Adaptation des informations sur le médicament » (OPTh IV)	6

1 Abréviations

AELE	Association européenne de libre-échange, European Free Trade Association (EFTA)
EI	Effet indésirable d'un médicament
EMA	Agence européenne des médicaments
GVP	Guideline on good pharmacovigilance practices
GVP Module IX	Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management
LPT _h	Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques RS 812.21)
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_h) 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. Quant au *GVP Module IX Addendum 1*, il regroupe les définitions essentielles en matière de déclaration des signaux.

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 et son addendum.

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 détenteurs d'autorisation de médicaments sont tenus d'annoncer à Swissmedic tout élément nouveau et toute évaluation pertinents pour le profil bénéfice-risque du médicament (art. 59, al. 2 LPT_h). En vertu de l'art. 28 OMéd, lesdits détenteurs 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_h et l'art. 14 OMéd.

4 Objectif

Le présent guide complémentaire décrit les obligations d'annoncer les signaux qui incombent aux détenteurs 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 détenteurs d'autorisation.

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

Les événements ou observations (au plan national et international) pertinents pour le profil bénéfice-risque d'un médicament et/ou qui sont susceptibles d'avoir un impact important sur la santé publique doivent être signalés à Swissmedic par les détenteurs d'autorisation dès qu'ils en ont connaissance (art. 59 LPT_h, art. 61al. 5 et 6 OMéd, art. 62 al. 2 OMéd)

6.1 Signaux 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 détenteurs 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.

La déclaration d'*emerging safety issue* à Swissmedic doit contenir une évaluation synthétique de toutes les données disponibles relatives au signal, ainsi que les mesures de réduction des risques correspondantes et le calendrier de leur mise en œuvre.

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.

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

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

6.2.1 Signaux sans potentiel de risque grave : Adaptations de l'information sur le médicament

En application de l'art. 28 OMéd, le détenteur d'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 effectuée par le détenteur 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, le titulaire d'autorisation se doit de déposer une demande d'adaptation de l'information sur le médicament dans les délais impartis eu égard à la gravité du risque
- Dépôt d'une demande idoine auprès de Swissmedic dans un délai maximal de 6 mois (jour 0 = évaluation du signal terminé par le titulaire d'autorisation).

6.2.2 Signaux 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 détenteur d'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.

Si les analyses complémentaires du signal effectuées par le détenteur d'autorisation donnent lieu à des mesures de réduction des risques, elles doivent être décrites comme indiqué au chapitre 6.2.1 du présent guide complémentaire et être adressées de façon autonome par le titulaire d'autorisation à Swissmedic (dépôt de demande).

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.

7 Signaux évalués par des autorités étrangères

Il convient de rappeler que Swissmedic soumet à l'obligation de déclarer tous les signaux 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 détenteur d'autorisation dans les 15 jours qui suivent le démarrage de l'évaluation du signal ou l'ouverture d'une procédure de réexamen de la sécurité ou de l'efficacité (referrals) par les autorités suivantes :
 - UE et pays de l'AELE
 - Etats-Unis

Les données et éléments nouveaux relatifs au signal ou à la procédure disponibles à cette date doivent être soumis à Swissmedic sous la forme d'une évaluation synthétique à laquelle sera joint un calendrier prévisionnel pour le traitement du signal par l'autorité compétente.

Aucun rapport intermédiaire ne doit être présenté après la déclaration initiale du signal, à moins que Swissmedic en fasse la demande.

- Swissmedic doit en outre être tenu informé des résultats et des mesures décidées par le détenteur d'autorisation dans les 15 jours qui suivent la fin de l'évaluation du signal ou de la procédure par l'autorité compétente correspondante.

Dans le cadre de cette information, les mesures prévues pour la Suisse (y compris le calendrier de leur mise en œuvre) doivent être définies de manière concrète par le détenteur d'autorisation. Si celui-ci 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. Les mesures prévues ou la prise de position seront examinées par Swissmedic. Des divergences de vue par rapport aux mesures de réduction des risques ou à leur calendrier de mise en œuvre (p. ex. énoncé de l'adaptation de l'information sur le médicament, délai de remise de la demande correspondante et, le cas échéant, autres mesures (p. ex. DHPC)), seront évalués dans le cadre d'une PA telle que prévue à l'art. 66 LPT.

Les mesures de réduction de risque ordonnées par les autorités susmentionnées dans le cadre d'évaluations du PSUR/PBRER doivent être déclarées à Swissmedic dans un délai de trois mois (jour 0 = clôture de l'évaluation du PSUR/PBRER par l'autorité concernée). 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.

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 ou, 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/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 de médicaments contenant des principes actifs connus *sans innovation* et de biosimilaires sont tenus par l'article 28 OMéd d'adapter l'information sur le médicament (obligation d'adapter les informations professionnelle et destinée 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.

Les adaptations au médicament de référence doivent être soumises à Swissmedic au plus tard 90 jours 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.

- À partir du 1^{er} janvier 2020, pour les déclarations initiales de signaux ainsi que pour les déclarations de suivi *sans numéro ID de signal attribué par Swissmedic*, il faudra utiliser le formulaire « MU101_10_025e_FO Signal Notification Form ». La lettre d'accompagnement n'est plus nécessaire. Par contre, il faudra 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.
- 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 _ dénomination du médicament (classe thérapeutique) _ 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 « Adaptation des informations sur le médicament » (OPTh IV)

Les demandes d'adaptation des informations sur le médicament dans le cadre de l'évaluation d'un signal doivent en principe être soumises comme suit :

1. Swissmedic fournit le texte définitif à mettre en œuvre dans le cadre de l'évaluation du signal

Type de demande : Modifications mineures soumises à notification préalable de type C.I.1 – IB.
Base juridique : art. 22 OMéd.

2. Le titulaire de l'AMM soumet une proposition de texte pour l'adaptation de l'information sur le médicament

Type de demande : Modifications majeures de type C.I.1 – II.
Base juridique : art. 23 OMéd.

3. L'adaptation de l'information sur le médicament doit être mise en œuvre immédiatement

Type de demande : Modification pertinente pour la sécurité C.100 – II.

Pour toutes les demandes déposées suite à un signal, veillez à systématiquement indiquer en référence le numéro du 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 en co-marketing.

Suivi des modifications

Version	Valable et définitif à partir du	Description, remarques	Paraphe (initiales)
4.0	15.11.2019	Chapitre 10 : introduction du formulaire «MU101_10_025e_FO Signal Notification Form»	dst
3.0	01.04.2019	Nouveaux chapitres ajoutés : <ul style="list-style-type: none"> • 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 • 11. Informations relatives au dépôt d'une demande « Adaptation des informations sur le médicament » (OPTh IV) 	dst
2.0	01.01.2019	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	01.01.2019	Mise en œuvre de l'OPTh4	dst