

Table des matières

1	Abréviations.....	1
2	Introduction	1
3	Objectif.....	2
4	Champ d'application	2
5	RMP / E2E – fondements.....	2
6	Obligation d'envoi d'un RMP dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché Dispositions transitoires	2
7	Mises à jour du RMP.....	3
8	Teneur et format du RMP	3
9	Mesures de pharmacovigilance et mesures de réduction des risques	4
9.1	Remarque à propos du matériel de formation.....	4
10	Résumé du RMP	4

1 Abréviations

AIPS	Plate-forme de publication des informations sur les médicaments de Swissmedic
Al.	Alinéa
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Art.	Article
Ch.	Chiffre
eCTD	electronic Common Technical Document
EMA	European Medicines Agency
GVP Module V	Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 1)
ICH	International Conference on Harmonization
ICH E2E Guideline	ICH Harmonised Tripartite Guideline on Pharmacovigilance Planning E2E
JC	jours-calendrier
Let.	Lettre
LPT _h	loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques ; RS 812.21)
OMéd	Ordonnance du 21 septembre 2018 sur les médicaments (RS 812.212.21)
PSUR	Periodic Safety Update Report
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PVP	plan de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Plan)
RMP	plan de gestion des risques (Risk Management Plan)

2 Introduction

Le plan de gestion des risques (RMP pour « Risk Management Plan ») d'un médicament présente les risques inhérents à ce dernier, les mesures prévues en matière de pharmacovigilance et les mesures destinées à réduire les risques. Ce plan est un élément constitutif du dossier d'autorisation (module 1), et l'évaluation de ce document fait partie intégrante de la décision d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

Le RMP a pour objectif de décrire les risques connus et les risques potentiels présumés du médicament au moment de son autorisation, ainsi que de définir des stratégies visant à mieux les caractériser et à les réduire.

Depuis novembre 2015, Swissmedic publie les résumés des RMP sur les médicaments autorisés. Lesdits résumés accessibles au public permettent aux personnes intéressées, qu'il s'agisse de professionnels de la santé ou du grand public, de prendre connaissance des mesures en vigueur pour caractériser plus précisément les risques liés au médicament en question et pour les réduire. Le résumé du RMP vient compléter l'information professionnelle et l'information destinée aux patients qui sont librement accessibles. Un lien vers ce résumé est inséré à la page relative au médicament correspondant sur la plate-forme de publication des informations sur les médicaments de Swissmedic (AIPS).

3 Objectif

Le présent guide complémentaire décrit les exigences à respecter lors de l'envoi des RMP, des mises à jour des RMP et des résumés des RMP. Il précise également à l'attention des titulaires d'autorisations les aspects formels et réglementaires applicables en l'occurrence.

4 Champ d'application

Le présent guide complémentaire concerne le domaine de la sécurité des médicaments et plus spécifiquement l'envoi des RMP, des mises à jour des RMP et des résumés des RMP.

5 RMP / E2E – fondements

Sauf dispositions contraires énoncées dans les lois ou dans les ordonnances, les directives édictées par l'International Council for Harmonisation (ICH) correspondent en Suisse à « l'état actuel des connaissances scientifiques et techniques ».

Le document de base « ICH E2E Guideline - Pharmacovigilance Planning » décrit deux aspects essentiels du RMP : la spécification des risques d'un médicament et le plan de pharmacovigilance (PVP pour « Pharmacovigilance Plan »). Quant à la ligne directrice de l'Agence européenne du médicament (EMA) « Good pharmacovigilance practices (GVP): Module V – Risk management systems », elle s'appuie sur la directive E2E de l'ICH et définit des exigences additionnelles quand au fond et à la forme des RMP.

En Suisse, l'obligation fondamentale de présenter un RMP est régie par l'art. 11, al. 2, let. a, ch. 5 LPT^h et l'art. 4 OMéd.

À des fins de clarté, il est question dans le texte de RMP, toutefois cette abréviation renvoie à la fois au RMP visé dans le module V GVP et au « Pharmacovigilance Planning » dont il est question dans la directive E2E de l'ICH.

6 Obligation d'envoi d'un RMP dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché Dispositions transitoires

L'envoi d'un RMP et d'une mise à jour de ce dernier est obligatoire pour les demandes suivantes :

1. Demandes d'octroi d'une première autorisation :
 - demandes d'autorisation d'un médicament à usage humain contenant au moins un nouveau principe actif
 - demandes d'autorisation d'un médicament orphelin contenant au moins un nouveau principe actif
 - médicaments biotechnologiques (y compris biosimilaires)
 - vaccins à usage humain
2. Demandes d'extension de l'autorisation (auparavant « modification essentielle ») d'un médicament déjà autorisé pour lequel l'envoi d'un RMP est obligatoire
 - indication pédiatrique / autre modification significative de l'indication ;
 - nouvelle recommandation posologique ;
 - nouveau mode d'administration / nouvelle forme galénique ;
 - nouveau procédé de fabrication (substances biotechnologiques).

Pour les demandes reprises sous le point 2, il y a lieu d'envoyer un RMP / une mise à jour du RMP si l'extension de l'autorisation nécessite des adaptations des aspects suivants du RMP :

- risques liés au médicament (« safety concerns ») ;
- mesures de pharmacovigilance (« pharmacovigilance activities ») ;
- mesures de réduction des risques (« risk minimisation measures »)

Si la présentation d'un RMP n'est pas nécessaire (aucune modification des aspects relatifs aux risques, des activités de pharmacovigilance et des mesures de réduction des risques), il convient de l'indiquer et de le justifier brièvement dans la lettre d'accompagnement de la demande d'extension de l'autorisation.

De manière générale, l'institut requiert l'envoi d'un RMP / d'une mise à jour du RMP à chaque étape du cycle de vie d'un médicament lorsqu'il y a des réserves par rapport au ratio bénéfice-risque de ce dernier.

7 Mises à jour du RMP

De manière générale, des mises à jour du RMP doivent être envoyées tout au long du cycle de vie du médicament lorsque les connaissances sur les risques importants qui y sont décrits évoluent ou que de nouveaux risques apparaissent.

Il convient d'envoyer une mise à jour du RMP lorsque de nouvelles informations sur les bénéfices et les risques du médicament requièrent des adaptations du RMP et en particulier des aspects relatifs aux risques du médicament dans ce dernier (« safety concerns »), aux mesures de pharmacovigilance (« pharmacovigilance activities ») ou aux mesures de réduction des risques (« risk minimisation measures »).

Les mises à jour du RMP sont envoyées avec le « Periodic Safety Update Report » (PSUR) et / ou avec le « Periodic Benefit-Risk Evaluation Report » (PBRER) en procédure de routine, étant entendu que les cases correspondantes doivent être cochées au niveau du formulaire d'accompagnement. L'examen des mises à jour du RMP est combiné avec celui du PSUR / PBRER.

8 Teneur et format du RMP

Le système de gestion des risques doit être conçu proportionnellement aux risques identifiés et potentiels du médicament ainsi qu'aux données qu'il y a lieu de recueillir au sujet de l'innocuité du médicament après son autorisation / enregistrement.

De manière générale, la gestion des risques d'un médicament doit être considérée comme une activité de portée globale. Mais il peut y avoir des divergences, dues en particulier aux différentes indications, aux spécificités des systèmes de santé publique, ou à la population cible. Par conséquent, diverses versions du RMP d'un médicament peuvent être valables dans certaines régions.

La teneur et la forme du RMP à transmettre à Swissmedic doivent respecter les dispositions de la directive E2E de l'ICH « Pharmacovigilance Planning » et de la ligne directrice de l'EMA « Good pharmacovigilance practices (GVP): Module V – Risk management systems ». Un modèle de RMP figure dans la ligne directrice de l'EMA (« Guidance on format of the risk management plan (RMP) in the EU-integrated format »).

Si le titulaire de l'autorisation dispose d'un RMP qu'il a soumis à l'EMA ou qui a déjà été approuvé par cette agence, il doit le transmettre à Swissmedic.

Les mises à jour / modifications du RMP doivent être transmises à la fois en mode « suivi des modifications » et en version finale (corrigée).

9 Mesures de pharmacovigilance et mesures de réduction des risques

Toutes les mesures de pharmacovigilance décrites dans le RMP ou dans les mises à jour du RMP (questionnaires ciblés par exemple) ainsi que les mesures de réduction des risques sont également obligatoires en Suisse dès lors que la demande d'octroi de l'AMM ou une mise à jour du RMP ont été approuvées. Elles doivent donc y être appliquées de manière conforme. Toute divergence doit être mise en évidence et justifiée de façon concise.

La mise en œuvre des activités énoncées dans le RMP fait l'objet notamment d'inspections de pharmacovigilance réalisées par Swissmedic.

9.1 Remarque à propos du matériel de formation

Lorsque le titulaire d'une autorisation pour un médicament s'engage, dans le cadre du RMP / d'une mise à jour du RMP, à mettre en place du matériel de formation (destiné à des professionnels de la santé et / ou à des patients par exemple), ou à utiliser un autre type de matériel, les documents doivent être déployés en Suisse dans les trois langues officielles (français, allemand et italien). En outre, les supports en question ne peuvent avoir de visée publicitaire ni être en contradiction avec l'information sur le médicament (en d'autres termes, le matériel de formation doit être harmonisé avec l'information sur le médicament approuvée).

Et sur le plan juridique, le titulaire de l'autorisation en reste seul responsable. Le matériel en question doit être présenté à Swissmedic sur demande.

10 Résumé du RMP

Un résumé du RMP doit être envoyé pour toutes les demandes d'autorisation mentionnées dans le chapitre 6 point 1 et 2.

L'envoi du résumé du RMP est considéré comme une charge à remplir après l'approbation de la demande.

Le résumé du RMP doit être transmis à Swissmedic en anglais sous forme de document séparé (format et contenu « Guidance on format of the risk-management plan in the European Union part VI: Summary of activities in the risk-management plan by product ») avec une lettre d'accompagnement (il ne s'agit pas d'une demande séparée) dans un délai de 60 jours-calendrier (JC) après l'approbation de la demande d'autorisation via le Swissmedic portail delivery type « communication », sur CD envoyé par la poste, ou en format eCTD (delivery type pour le format eCTD : « variation/new application »).

Une traduction dans les langues nationales suisses n'est pas prévue. La publication doit être rédigée en anglais, l'entreprise étant toutefois seule responsable de l'exactitude du texte.

Lors de la rédaction du résumé, il y a lieu de veiller à l'exhaustivité (mention de tous les risques et de toutes les mesures de réduction de ceux-ci) et à ce que le langage soit compréhensible.

Le document destiné à être publié doit être complété de la manière suivante :

Page de garde - mentionnant la dénomination médicament, le principe actif, le numéro de version du RMP actuel, le nom du titulaire de l'autorisation, la date, et le « disclaimer » suivant (à reproduire littéralement) :

« 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 "dénomination de la préparation" 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 "dénomination de la préparation" in Switzerland is the "Arzneimittelinformation / Information sur le médicament" (see www.swissmedic.ch) approved and authorized by Swissmedic. "Nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché" is fully responsible for the accuracy and correctness of the content of the published summary RMP of "dénomination de la préparation". »

Si aucune lacune n'est identifiée lors de l'examen du résumé du RMP par Swissmedic, celui-ci est mis en ligne sur le site Internet de l'institut et un lien vers ce document est ajouté sur la plate-forme AIPS. Aucun échange de courrier séparé n'a lieu avec le titulaire de l'autorisation. En cas de non-conformité, l'institut prend contact avec le titulaire de l'autorisation.

Mises à jour de résumés du RMP :

Lorsqu'une mise à jour du RMP doit être envoyée pendant le cycle de vie du médicament (voir chapitres 6 et 7), le résumé du RMP doit également être adapté dans le respect des exigences susmentionnées en ce qui concerne le fond et la forme. Les mises à jour du RMP doivent être envoyées avec les PSUR / PBRER.

Demandes de renseignements

Merci d'adresser toute demande de renseignements par écrit à riskmanagement@swissmedic.ch.

Suivi des modifications

Version	Valable et définitif à partir du	Description, remarques	Paraphe de l'auteur
3.0	15.07.2019	Précision du delivery type de la transmission via eCTD (Chapitre 10)	dst
2.0	01.04.2019	Précision de la transmission via le Swissmedic portail : delivery type « communication » (Chapitre 10)	dst
1.0	01.01.2019	Mise en œuvre de l'OPTh4	dst