

Guide complémentaire Procédure rapide d'autorisation

Numéro d'identification : ZL104_00_002

Version : 10.0

Date de validité : 15.01.2024

Sommaire

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1 | Liste des abréviations | 3 |
| 2 | Introduction et objet | 3 |
| 3 | Champ d'application | 4 |
| 4 | Base légale | 4 |
| 5 | Demande de réalisation d'une procédure rapide d'autorisation | 4 |
| 5.1 | Conditions matérielles à remplir pour qu'une PRA puisse avoir lieu | 4 |
| 5.2 | Conditions formelles | 5 |
| 5.3 | Demande de réalisation d'une PRA | 6 |
| 5.4 | Déroulement de l'AAA (voir les détails en annexe 1) | 7 |
| 5.5 | Association d'une demande de réalisation d'une PRA à une demande de PAP | 7 |
| 5.6 | Émoluments pour la demande de réalisation d'une PRA | 8 |
| 5.7 | Dépôt de la demande d'autorisation après approbation de la demande de réalisation d'une PRA | 8 |
| 6 | Demande présentée dans le cadre d'une procédure rapide d'autorisation | 8 |
| 6.1 | Aspects formels et documents à soumettre | 8 |
| 6.2 | Phases d'examen | 8 |
| 6.3 | Délais d'examen | 8 |
| 6.4 | Phase d'étiquetage entre le préavis et la décision d'autorisation | 9 |
| 7 | Délais | 9 |
| 8 | Émoluments | 9 |
| 9 | Annexe 1 | 10 |
| | Déroulement de l' <i>Accelerated Application Hearing</i> (AAA) | 10 |
| 10 | Annexe 2 | 12 |
| A. | Déroulement de la demande de PRA / de la PRA | 12 |
| B. | Annexe relative au libellé des indications dites « agnostiques » ou « non dépendantes du tissu touché » (<i>tissue agnostic indications</i>) | 14 |
| C. | Arbre décisionnel | 15 |
| D. | Interprétation du critère de l'art. 7, let. c OMéd en cas de demande de PRA dans le cadre d'un AAA | 16 |

1 Liste des abréviations

| | |
|------------------|--|
| AAA | <i>Accelerated Application Hearing</i> |
| ADL | Autorisation à durée limitée |
| AE | <i>Adverse event</i> (effet indésirable) |
| LoQ | <i>List of Questions</i> (liste de questions) |
| LPT _h | Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (LPT _h ; RS 812.21) |
| NAS | <i>New Active Substance</i> (nouveau principe actif) |
| OE-Swissmedic | Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 14 septembre 2018 sur ses émoluments (RS 812.214.5) |
| OMéd | Ordonnance du 21 septembre 2018 sur les médicaments (RS 812.212.21) |
| ODS | <i>Orphan Drug Status</i> (statut de médicament orphelin) |
| PAP | Procédure avec annonce préalable |
| PRA | Procédure rapide d'autorisation |
| SAE | <i>Serious adverse event</i> (effet indésirable sévère) |
| TEAE | <i>Treatment-emergent adverse event</i> (effet indésirable survenant au cours du traitement) |
| TS | Traitement standard |

2 Introduction et objet

La procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament à usage humain peut prendre la forme d'une procédure rapide d'autorisation (PRA) lorsque tous les critères énoncés à l'art. 7 OMéd sont remplis. C'est pourquoi, contrairement à la procédure standard, la PRA doit obligatoirement faire l'objet d'une demande préalable de réalisation d'une telle procédure, qui doit être approuvée. Le requérant ne peut déposer une demande d'autorisation dans le cadre d'une PRA qu'après approbation de la demande de procédure correspondante.

Une demande déposée dans le cadre d'une PRA doit contenir la même documentation scientifique et est examinée selon les mêmes critères qu'une demande déposée dans le cadre de la procédure standard. Une planification préalable et ciblée des ressources permet toutefois de rationaliser la procédure d'examen.

Le **chapitre 5** du présent guide complémentaire décrit, d'une part, les conditions et les critères à remplir pour qu'une **demande de réalisation d'une PRA** puisse être approuvée et expose, d'autre part, le déroulement précis du meeting prévu avec le requérant (Accelerated Application Hearing, AAA) dans le cadre de cette demande (voir l'annexe 1 pour plus de détails concernant le déroulement de l'AAA). Le **chapitre 6** présente quant à lui les exigences de forme et de fond qui doivent être satisfaites par une **demande d'autorisation** d'un médicament dans le cadre d'une PRA ainsi que le déroulement de l'examen.

Pour Swissmedic, ce guide complémentaire servira avant tout d'outil pour appliquer les dispositions légales de manière uniforme et selon le principe d'égalité de traitement. Pour le requérant, cette publication vise à présenter de manière transparente les exigences à satisfaire pour que sa demande soit traitée le plus rapidement et efficacement possible par Swissmedic.

3 Champ d'application

Le présent guide complémentaire s'applique aux demandes relatives à des médicaments à usage humain soumises au secteur Mise sur le marché de Swissmedic.

4 Base légale

La procédure rapide d'autorisation est régie par l'art. 7 OMéd.

5 Demande de réalisation d'une procédure rapide d'autorisation

5.1 Conditions matérielles à remplir pour qu'une PRA puisse avoir lieu

Pour qu'un médicament à usage humain ou ses modifications puissent être examinés dans le cadre d'une procédure rapide d'autorisation, il faut, conformément à l'art. 7 OMéd, que **l'ensemble des critères** suivants soient remplis :

- a. *[...] il s'agit de la prévention ou du traitement prometteur contre une maladie grave, invalidante ou mortelle.*

Ce critère est rempli lorsqu'on peut supposer que le mode de prévention, le traitement ou la thérapie concerné(e) permettra de réduire de manière importante le risque d'invalidité ou de décès. La preuve doit en être apportée dans des essais cliniques par un ou plusieurs critères d'évaluation primaires (voir critère c).

- b. *Les possibilités de traitement avec des médicaments autorisés sont soit insatisfaisantes, soit inexistantes.*

- Absence de possibilités de traitement :
ne s'applique qu'aux maladies pour lesquelles il n'existe aucune possibilité de traitement avec des médicaments autorisés.
- Possibilités de traitement insatisfaisantes :
les possibilités de traitement existantes avec des médicaments autorisés peuvent être insatisfaisantes à plus d'un titre, par exemple du fait d'un effet insuffisant, d'une sécurité insatisfaisante ou de l'absence de traitement standard bien établi par des médicaments autorisés avec une documentation complète. La nouvelle possibilité de traitement revendiquée doit significativement améliorer les options thérapeutiques sur la base de nouvelles découvertes (voir aussi critère c).

- c. *L'utilisation du nouveau médicament promet un bénéfice thérapeutique élevé.*

- Un bénéfice thérapeutique important doit être prouvé de façon convaincante sur le plan clinique et scientifique dans des études cliniques menées sur la population cible. En l'occurrence, les trois aspects suivants doivent être réunis :
 1. le ou les critères d'évaluation sélectionnés doivent être pertinents sur le plan clinique, c'est-à-dire que des taux de survie ou des marqueurs de substitution scientifiquement validés et reconnus pour la survie ou pour la prévention d'une invalidité grave dans la population cible doivent être disponibles ;
 2. les événements liés au(x) critère(s) d'évaluation doivent survenir suffisamment souvent pour permettre d'évaluer l'effet du traitement ; et

3. il faut pouvoir identifier un lien de cause à effet entre le traitement et l'effet clinique. La prévention ou le traitement de la maladie permet de réduire de manière importante le risque d'invalidité ou de décès.

À l'aune de la documentation clinique fournie lors de la demande de réalisation d'une PRA et sans qu'il faille évaluer de manière approfondie les données détaillées, il doit être vraisemblable que le bénéfice thérapeutique dépassera de façon cliniquement pertinente le bénéfice du traitement autorisé à ce jour / du traitement standard actuel (base de comparaison).

Lors de l'évaluation des données cliniques, on utilisera comme base de comparaison non seulement le groupe témoin de l'étude clinique, mais aussi tous les traitements par des médicaments autorisés dans la ou les indications revendiquées (utilisés en monothérapie ou en association) qui sont disponibles en Suisse à la date du dépôt de la demande de réalisation d'une PRA.

- Afin de produire une base de comparaison, l'entreprise doit fournir un tableau récapitulatif mettant en regard les résultats de l'étude relatifs à l'efficacité (critères d'évaluation acceptés par les autorités réglementaires) et à la sécurité (en plus des TEAE, TEAE de grade 3 à 5, SAE et TEAE AE avec une issue fatale) avec les données obtenues avec les traitements par des médicaments autorisés disponibles en Suisse. Cette obligation s'applique notamment lorsque l'étude clinique présentée n'était pas une étude randomisée et ne comprenait donc aucun groupe témoin. On entend par traitement standard (TS) le traitement par les médicaments autorisés pour une durée non limitée dans l'indication correspondante qui sont disponibles en Suisse.
- Lors de la demande de réalisation d'une PRA, la date déterminante pour l'évaluation de l'existence d'un bénéfice thérapeutique élevé est la **date de soumission** de la demande de procédure. Si le TS (traitement utilisé dans le groupe témoin lors des études) a changé dans l'intervalle, le requérant doit démontrer que le médicament pour lequel une PRA est sollicitée offre également un bénéfice thérapeutique supérieur à celui obtenu avec le TS actuel (lors de la demande de procédure). L'analyse de la pertinence clinique s'appuie sur la symptomatologie et la pratique clinique et scientifique correspondante.

Pour que la demande de réalisation d'une PRA puisse être approuvée, le requérant doit dans tous les cas attester séparément pour chaque indication revendiquée que les critères a, b (description / évaluation du contexte médical) et c (description / évaluation du médicament pour lequel une PRA est sollicitée par rapport aux traitements autorisés / au TS) sont tous remplis.

5.2 Conditions formelles

Il appartient au requérant de prouver, dans sa demande de réalisation d'une PRA, que les conditions énoncées à l'art. 7 OMéd sont respectées. Le chapitre 5.3 régit les différentes procédures de demande de réalisation d'une PRA ainsi que la tenue de l'AAA. La demande de PRA doit être déposée 3 à 12 mois avant la demande d'autorisation afin que la sécurité en matière de planification et de procédure puisse être garantie. La demande de réalisation d'une PRA doit être soumise par écrit à Swissmedic par le requérant. La demande doit être justifiée sur la base d'éléments scientifiques et étayée par la documentation requise. Les documents suivants doivent être fournis :

- a) Une lettre d'accompagnement dans laquelle la ou les indications prévues pour la Suisse doivent être décrites le plus précisément possible. Le libellé de l'indication ou des indications prévues doit

s'appuyer sur la population de l'étude examinée et les résultats de l'étude doivent en apporter la preuve. Par ailleurs, la lettre d'accompagnement doit faire référence, le cas échéant, aux demandes d'autorisation introduites auprès d'autres autorités, ou à des questions ou décisions de ces dernières.

- b) Une argumentation indiquant dans quelle mesure le médicament faisant l'objet de la demande d'autorisation remplit tous les critères d'une PRA. Le requérant doit spécifiquement prendre position sur chacun des critères énoncés à l'art. 7, let. a à c OMéd (voir point 5.1). L'argumentation doit être étayée par des données disponibles et par des références (p. ex. résumé d'une étude pivot) et doit comporter, en règle générale, au maximum 15 pages.
- c) Si plusieurs indications sont revendiquées pour le médicament, il faut montrer que l'ensemble des critères énoncés à l'art. 7, let. a à c OMéd est rempli pour chaque indication.
- d) Les premiers résultats pertinents d'études en cours (pour lesquelles on ne dispose pas encore de rapports d'étude complets ou intermédiaires selon ICH-E3) doivent être soumis en même temps s'ils sont disponibles (voir aussi critère c au chapitre 5.1).
- e) Une vue d'ensemble des données prévues pour la future demande d'autorisation : liste, sous forme de tableau, accompagnée d'un bref descriptif des études pivots, nombre de patients pour les résultats relatifs à l'efficacité et à la sécurité en précisant s'il s'agit de rapports intermédiaires ou de rapports d'étude finaux. À cet égard, il est possible d'utiliser le tableau figurant dans le module CTD 5.1 « *Table of All Clinical Studies* » comme modèle. Les études pivots doivent être fournies au format ICH E3 lors de la soumission de la demande d'autorisation.
- f) L'ébauche de l'information professionnelle du médicament, du résumé des caractéristiques du produit (*Summary of Product Characteristics*) ou de la *Prescribing Information* américaine.
- g) Le formulaire *Procès-verbal de décision Accelerated Application Hearing* aux formats PDF et Word avec indication de la date à laquelle le dépôt de la demande d'autorisation est prévu (+/- deux semaines civiles).

5.3 Demande de réalisation d'une PRA

Après réception de la demande de réalisation d'une PRA, la documentation est contrôlée sur le plan formel dans un délai de 5 jours civils. Swissmedic décide dans un délai 30 jours suivant l'achèvement du contrôle formel de la demande si les critères requis pour une PRA en vertu de l'art. 7 OMéd sont remplis.

Selon le résultat de l'examen du document de *briefing* et des documents soumis, la procédure a), b) ou c) décrite ci-après s'applique :

a) Les critères définis à l'art. 7 OMéd sont remplis.

Si Swissmedic accepte sans réserve la demande du requérant relative à l'examen de sa demande d'autorisation dans le cadre d'une PRA, et si l'évaluation de la documentation soumise ne fait ressortir aucun aspect nécessitant d'être éclairci, Swissmedic peut renoncer à la tenue d'un AAA. Dans ce cas, Swissmedic prononce directement une décision d'approbation concernant la demande de réalisation d'une PRA. L'approbation est consignée dans le procès-verbal de décision, qui est joint en annexe à la décision, dont il fait partie intégrante.

b) Il est impossible d'évaluer les critères définis à l'art. 7 OMéd de manière définitive à l'issue de l'examen du document de *briefing*.

Si, à l'issue de son examen du document de *briefing*, Swissmedic n'est pas en mesure d'apprécier de manière définitive si les critères à respecter pour la réalisation d'une PRA sont remplis, il en avise le requérant dans un délai maximal de 30 jours après la fin du contrôle formel et lui indique la date à laquelle un AAA sera organisé. Les critères non évaluables de manière définitive sont alors indiqués au requérant. Swissmedic lui précise également les questions en suspens qui seront à clarifier lors de

l'AAA ou les aspects qui doivent être respectés pour qu'une évaluation définitive de la demande de réalisation d'une PRA soit possible. La décision finale prise concernant la réalisation d'une PRA est communiquée au requérant dans le cadre de l'AAA.

c) Les critères définis à l'art. 7 OMéd ne sont pas remplis.

S'il ressort de l'évaluation des documents soumis que les critères selon l'art. 7 OMéd ne sont pas respectés, Swissmedic envoie un préavis de rejet au requérant. Un délai de dix jours est alors accordé au requérant pour soumettre une prise de position écrite ou indiquer à Swissmedic qu'il souhaite toujours la tenue d'un AAA. En cas de renonciation du requérant à l'organisation d'un AAA, Swissmedic notifie au requérant, à l'issue de l'examen de sa prise de position, la décision finale concernant la réalisation d'une PRA sous la forme d'une décision susceptible de recours.

5.4 Déroulement de l'AAA (voir les détails en annexe 1)

Dans le cadre de l'AAA, Swissmedic examine avec le requérant si, compte tenu des documents fournis, les conditions énoncées à l'art. 7, let. a à c OMéd sont remplies et si une PRA est possible. Le requérant peut prendre position sur l'argumentation de Swissmedic et, le cas échéant, présenter des contre-arguments justifiant la réalisation d'une PRA.

Sur la base du résultat provisoire de l'examen des documents soumis avec la demande de réalisation d'une PRA ainsi que de l'argumentation complémentaire présentée par le requérant lors de l'AAA, Swissmedic décide de façon contraignante à l'occasion de l'AAA si la réalisation d'une PRA est acceptée ou non. La décision prise par Swissmedic est consignée par écrit et justifiée dans le procès-verbal de décision.

Le requérant documente les points pertinents de la discussion de manière concise dans le procès-verbal de décision. Il confirme avoir été informé de tous les motifs de la décision de Swissmedic dans le cadre de l'AAA, avoir suffisamment bénéficié du droit d'être entendu et avoir pris oralement position sur la décision prévue.

Le requérant a la possibilité de finaliser le procès-verbal de décision à la suite de l'AAA. Il a jusqu'à trois jours ouvrables après la tenue de l'AAA pour faire parvenir à Swissmedic, par l'intermédiaire du portail eGov, le procès-verbal de décision finalisé. Swissmedic contrôle le procès-verbal de décision et y apporte les éventuels compléments et corrections nécessaires.

À la suite de l'AAA, la décision sera notifiée par écrit au requérant. Le procès-verbal de décision final (= justification de la décision) est joint en annexe à la décision concernant la demande de réalisation d'une PRA, dont il fait partie intégrante.

5.5 Association d'une demande de réalisation d'une PRA à une demande de PAP

Une demande de PAP peut être déposée en même temps qu'une demande de réalisation d'une PRA selon l'art. 7 OMéd. Pour ce faire, le requérant doit fournir simultanément l'ensemble des informations et pièces nécessaires pour la demande de PRA et pour la demande de PAP, en précisant la date de soumission prévue.

En sollicitant en même temps une PRA et une PAP, le requérant pourra déposer la demande d'autorisation dans les plus brefs délais possibles. Une demande de PAP distincte peut être présentée à tout moment, même après un refus de la demande de PRA. Dans ce cas, les procédures

successives se traduisent toutefois par un dépôt plus tardif de la demande d'autorisation. De plus, les informations données dans le Guide complémentaire *Procédure avec annonce préalable* s'appliquent.

5.6 Émoluments pour la demande de réalisation d'une PRA

Swissmedic facture au requérant les frais que lui a occasionnés la demande de PRA. Les émoluments s'appliquent en vertu de l'OE-Swissmedic.

5.7 Dépôt de la demande d'autorisation après approbation de la demande de réalisation d'une PRA

Lorsqu'une demande de réalisation d'une PRA est approuvée, la demande d'autorisation peut être déposée dans le délais prévu, est indiqué dans le procès-verbal de décision. Au moins un mois avant d'envoyer sa demande d'autorisation, le requérant doit confirmer par écrit à Swissmedic la date exacte (jour précis) où il envisage d'envoyer cette dernière. Par la même occasion, le requérant doit indiquer si des documents relatifs à la qualité, aux données précliniques (ERA et/ou modules 2.4/2.6/4) et un RMP seront fournis, afin que Swissmedic puisse recruter tous les évaluateurs (*assessors*) spécialisés nécessaires pour examiner la demande. Swissmedic vérifiera la disponibilité des ressources en personnel nécessaires au cours de la période d'examen prévue et confirmera la date de dépôt de la demande d'autorisation ou proposera une autre date, le cas échéant. Le requérant peut au besoin demander à Swissmedic un entretien préliminaire dans le cadre d'un Presubmission Meeting afin de discuter du dossier. Un tel Presubmission Meeting a pour objet de faire en sorte que la demande d'autorisation soit complète lors de son envoi et ne donne lieu à aucune objection formelle (voir le Guide complémentaire *Meeting entre requérants et collab. du secteur Mise sur le marché*).

6 Demande présentée dans le cadre d'une procédure rapide d'autorisation

6.1 Aspects formels et documents à soumettre

À la date convenue, le requérant envoie à Swissmedic la demande d'autorisation en PRA, accompagnée de tous les documents requis pour ce type de demande (voir Guide complémentaire *Exigences formelles* et tableau *Liste des documents à soumettre*).

6.2 Phases d'examen

L'examen se déroule conformément aux processus décrits dans le Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif* ou le Guide complémentaire *Modifications et extensions d'autorisation*.

6.3 Délais d'examen

Les délais sont ceux énoncés dans le Guide complémentaire *Délais applicables aux demandes d'autorisation*. Les périodes de soumission publiées sur le site Internet de Swissmedic doivent être respectées pour l'envoi des réponses à la Liste de questions.

Pour pouvoir avoir la garantie que sa demande sera traitée dans les délais, le requérant doit en outre communiquer à Swissmedic la date à laquelle il transmettra ses réponses à la LoQ et au préavis dans un délai de 14 jours civils après réception de la LoQ ou du préavis.

6.4 Phase d'étiquetage entre le préavis et la décision d'autorisation

En réponse au préavis d'approbation, le requérant envoie les textes de l'information sur le médicament et les éléments d'emballage rectifiés. Les discussions sur les corrections introduites par Swissmedic dans les textes de l'information sur le médicament peuvent retarder le processus d'autorisation dans le cadre d'étapes d'examen de l'étiquetage.

7 Délais

Les délais sont fixés par le Guide complémentaire *Délais applicables aux demandes d'autorisation*.

8 Émoluments

Les émoluments selon l'OE-Swissmedic s'appliquent.

Pour les demandes de nouvelle autorisation de médicaments bénéficiant du statut de médicament orphelin (ODS) dans le cadre de la PRA, seul le supplément est facturé, mais pas les émoluments forfaitaires.

9 Annexe 1

Déroulement de l'*Accelerated Application Hearing* (AAA)

Avant l'AAA

- L'AAA a lieu 6 à 8 semaines après la réception de la demande de réalisation d'une PRA. L'AAA dure une heure et demie au maximum (les deux délais possibles étant compris dans ce temps). Swissmedic communique au requérant par écrit, au plus tard 30 jours après la fin du contrôle formel, les aspects à clarifier en vue de l'évaluation finale des critères à remplir pour la réalisation d'une PRA et lui confirme la date à laquelle l'AAA se tiendra.
- Le requérant présente sous forme de diapositives de présentation l'argumentaire justifiant qu'il remplit les critères énoncés à l'art. 7, let. a à c OMéd pour solliciter l'autorisation dans le cadre de la PRA envisagée. En cas d'adaptation du libellé de l'indication sur la base des questions posées par Swissmedic, celui-ci doit être consigné dans les diapositives de la présentation. Aucune autre modification du libellé de l'indication ne sera acceptée au cours de l'AAA. Les diapositives finales de la présentation doivent parvenir à Swissmedic au format PDF, par l'intermédiaire du portail eGov, au plus tard dix jours civils avant l'AAA.
- Environ une heure avant le début de l'AAA, Swissmedic met le projet de procès-verbal de décision à la disposition du requérant sur le portail eGov, au format Word, afin de permettre au requérant de le modifier.

Pendant l'AAA

- Lors de l'AAA, le requérant présente les diapositives préparées pour solliciter la réalisation d'une PRA. Aucune modification ne doit avoir été apportée au contenu des diapositives de la présentation par rapport à la version fournie à Swissmedic au préalable.
- Si Swissmedic a formulé des demandes de précisions afin de clarifier les données fournies, le requérant doit y répondre de manière différenciée lors de l'AAA. Lors de l'AAA, Swissmedic n'acceptera toutefois aucune donnée supplémentaire ou nouvelle qui ne figure pas dans les diapositives de la présentation soumise au préalable.
- Pendant l'AAA, le requérant peut poser des questions, exposer son point de vue au sujet de l'argumentaire de Swissmedic et faire valoir, le cas échéant, des contre-arguments justifiant la réalisation de la PRA sollicitée.
- Le requérant consigne sa position et les points pertinents de la discussion de manière concise dans le procès-verbal de décision.
- Sur la base du résultat provisoire de l'examen des documents soumis ainsi que de l'argumentaire complémentaire présenté par le requérant pendant l'AAA, Swissmedic rend une décision juridiquement contraignante lors de l'audition. Pour prendre sa décision, Swissmedic peut s'accorder un délai de 15 minutes après discussion des données avec le requérant.
- À l'issue de ce délai, Swissmedic communique sa décision oralement au requérant. La décision est consignée par écrit dans le procès-verbal de décision par le requérant. Si l'évaluation de la demande de réalisation d'une PRA se solde par un refus, Swissmedic peut recommander au requérant d'introduire sa demande d'autorisation selon une autre procédure (autorisation à durée limitée [ADL], par exemple).

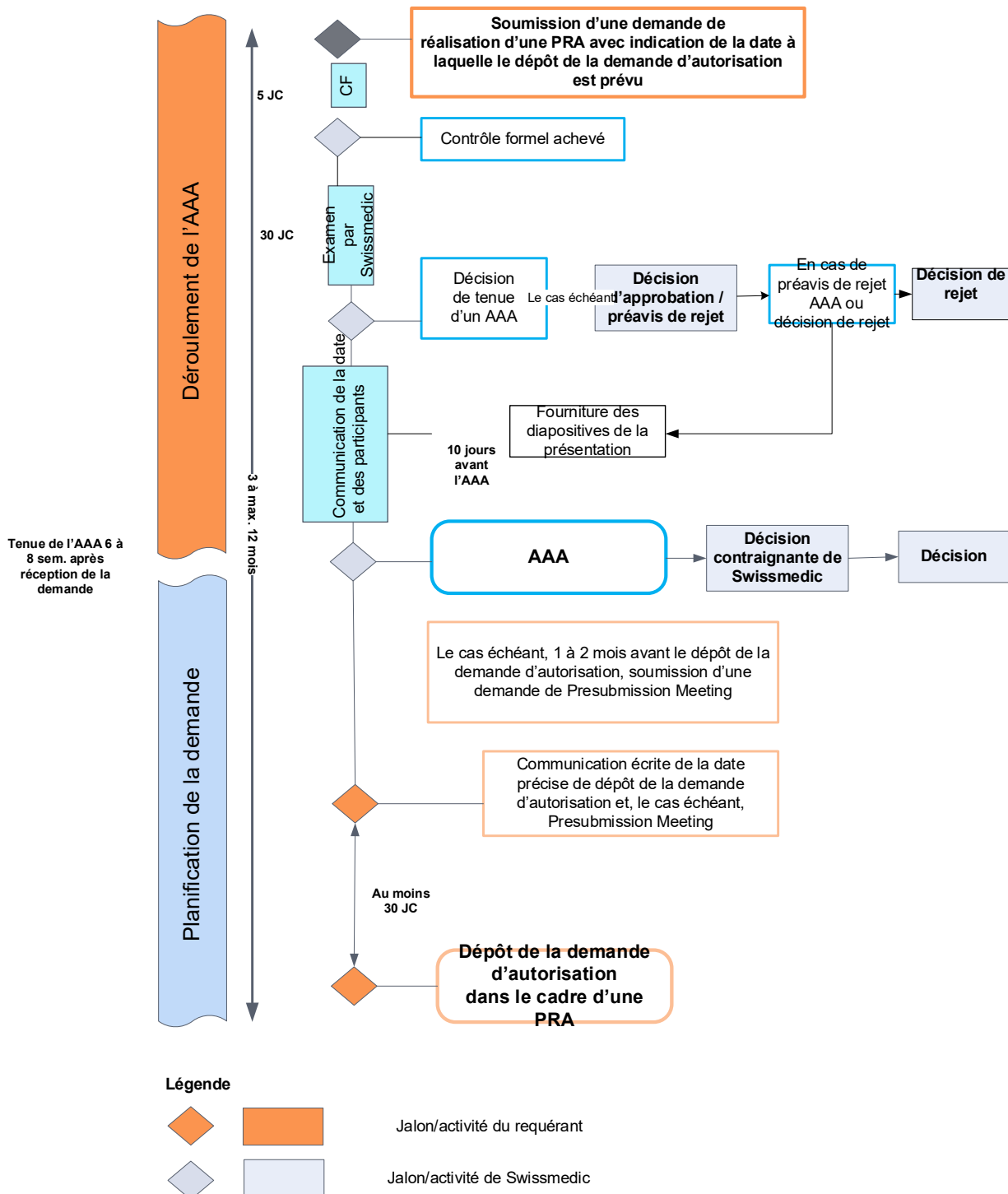
- Après la communication de la décision par Swissmedic, un délai de 15 minutes est octroyé au requérant, s'il le souhaite, pour lui permettre de discuter de la décision et, le cas échéant, de la proposition relative à la sollicitation d'une autre procédure d'autorisation sans la présence de Swissmedic.
- Sur proposition de Swissmedic, le requérant peut aussi décider de basculer vers une procédure visant à obtenir une ADL lors de l'AAA. S'il ne souhaite pas prendre la décision d'opter pour une procédure visant à obtenir une ADL pendant l'AAA, il peut aussi solliciter cette procédure dans le cadre d'une demande de procédure d'ADL introduite ultérieurement. De même, si la PRA lui est refusée lors de l'AAA, le requérant peut finalement opter pour une PAP dès lors qu'il a indiqué ce choix dans le protocole de décision au moment de la demande de PRA. Le requérant a aussi la possibilité de solliciter la réalisation d'une PAP après l'AAA en présentant une demande distincte.

Après l'AAA

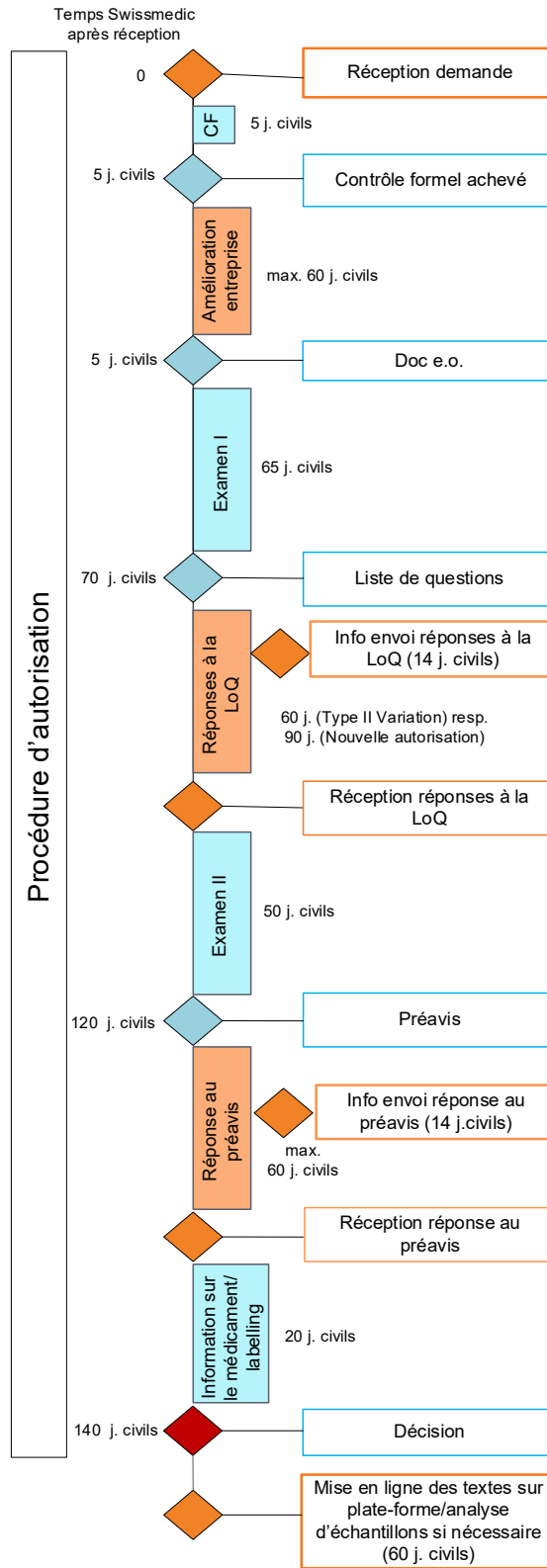
- Le requérant a jusqu'à trois jours ouvrables après la tenue de l'AAA pour faire parvenir à Swissmedic, par l'intermédiaire du portail eGov, le procès-verbal de décision finalisé. Swissmedic contrôle le procès-verbal de décision et y apporte les éventuels compléments et corrections nécessaires.
- Après l'AAA, Swissmedic signifie au requérant la décision prise lors de l'AAA sous la forme d'une décision écrite. Le procès-verbal de décision final fait partie intégrante de la décision sur la demande de réalisation d'une PRA et est annexé à cette dernière.

10 Annexe 2

A. Déroulement de la demande de PRA / de la PRA



Après réception de la demande



B. Annexe relative au libellé des indications dites « agnostiques » ou « non dépendantes du tissu touché » (*tissue agnostic indications*)

Définition

Le libellé d'une indication dite « agnostique » ou « non dépendante du tissu touché » se caractérise par le fait qu'il décrit une population de patients porteurs d'une anomalie moléculaire particulière qui ne se limite pas à une entité tumorale localisée et spécifique à un tissu, mais est censée s'appliquer à toutes les entités tumorales, indépendamment de leur localisation (p. ex. : « le médicament A est indiqué chez tous les patients dont les tumeurs présentent l'anomalie génétique xyz »).

Dépôt de la demande

Bien que le dépôt d'une demande PRA ne soit en principe pas exclu pour une indication agnostique, il fera l'objet d'un examen approfondi au cas par cas au regard des critères énoncés à l'art. 7, let. a à c OMéd (voir les directives ci-après).

Directives concernant le respect des critères énoncés à l'art. 7, let. a à c OMéd

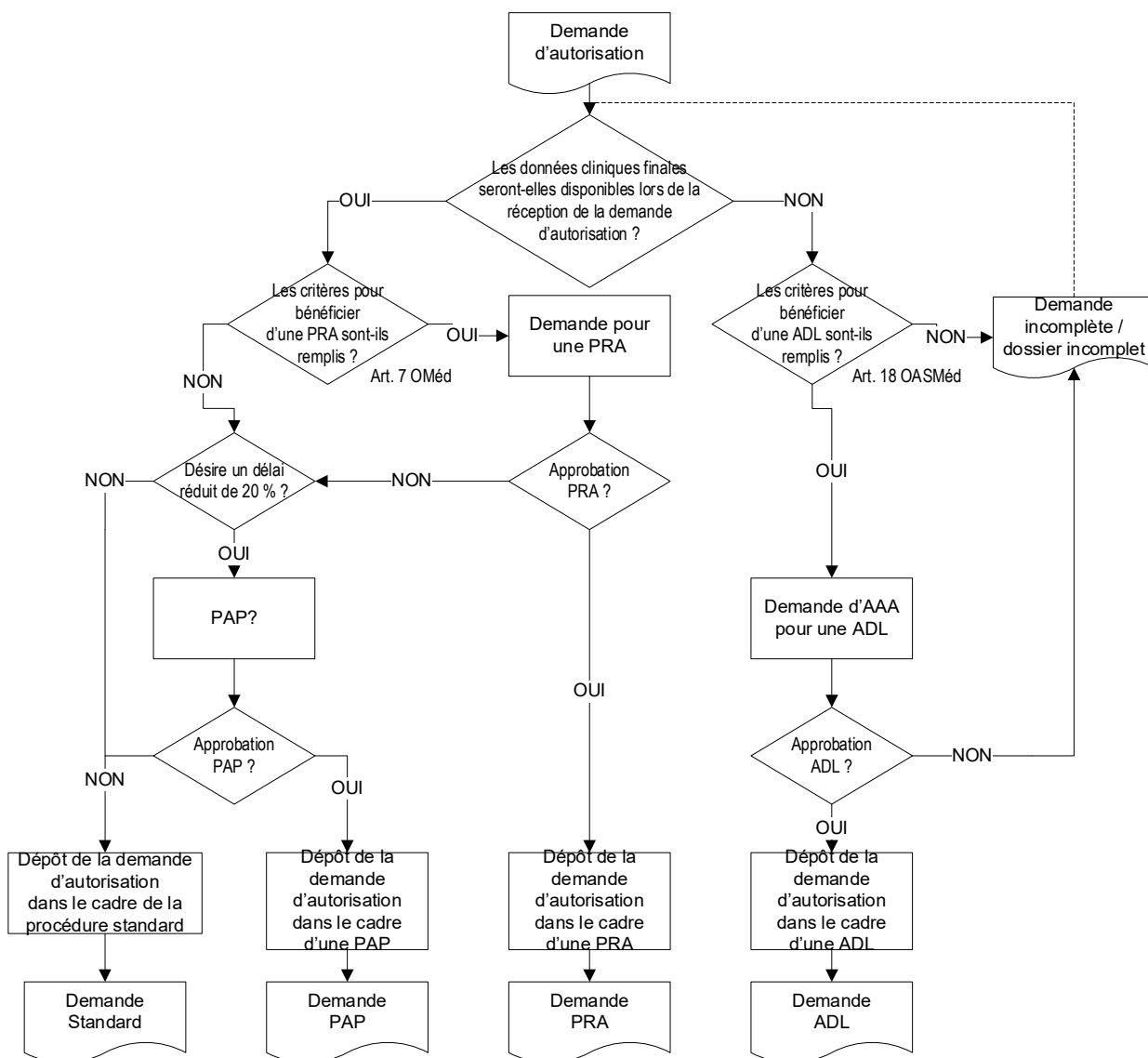
Une maladie ou un sous-groupe d'une maladie peut être considéré comme « reconnu » ou « établi » dans le contexte d'un libellé d'indication indépendante du tissu touché lorsque cette maladie ou ce sous-groupe se distingue nettement des autres sous-groupes en termes de pronostic, de traitement et d'évolution et que le médicament fait preuve d'une efficacité générale. Il incombe au requérant de présenter les données nécessaires pour le prouver en intégrant dans la discussion les directives spécialisées pertinentes.

La validité du libellé d'une indication agnostique ou indépendante du tissu touché au regard des critères a à c est appréciée au cas par cas, sur la base des données probantes présentées. La preuve incontestable de l'efficacité du médicament, qui doit reposer principalement sur le mécanisme d'action sur l'anomalie moléculaire, indépendamment du type de tumeur, et entraîner une réponse clinique, doit être fondée sur les données recueillies chez un nombre suffisant de patients, d'une part en cas de tumeurs périphériques et de tumeurs localisées dans le système nerveux central et, d'autre part, en présence de tissus d'origine différents (sarcomes, carcinomes, éventuellement tumeurs hématologiques).

Contrairement à l'autorisation à durée limitée (ADL, voir Guide complémentaire *Autorisation à durée limitée d'un médicament à usage humain*, annexe 2 D), la procédure rapide d'autorisation (PRA) prévoit la délivrance d'une autorisation sans charge spécifique. Swissmedic vérifie donc de manière approfondie l'exhaustivité des données présentées pour prouver l'efficacité chez un nombre suffisant de patients en présence de localisations tumorales répondant aux critères précités et de différents tissus d'origine.

C. Arbre décisionnel

Le **niveau de finalisation du dossier de données cliniques** lors de la réception de la demande d'autorisation est un critère déterminant pour établir si une PRA ou une ADL s'applique. Si les études cliniques pertinentes pour l'obtention de l'autorisation sont terminées et ont été analysées (ce qui inclut les CSR) au moment du dépôt de la demande, une PRA est possible. En revanche, si des études cliniques sont toujours en cours lors de la soumission de la demande d'autorisation, une ADL est nécessaire.



D. Interprétation du critère de l'art. 7, let. c OMéd en cas de demande de PRA dans le cadre d'un AAA

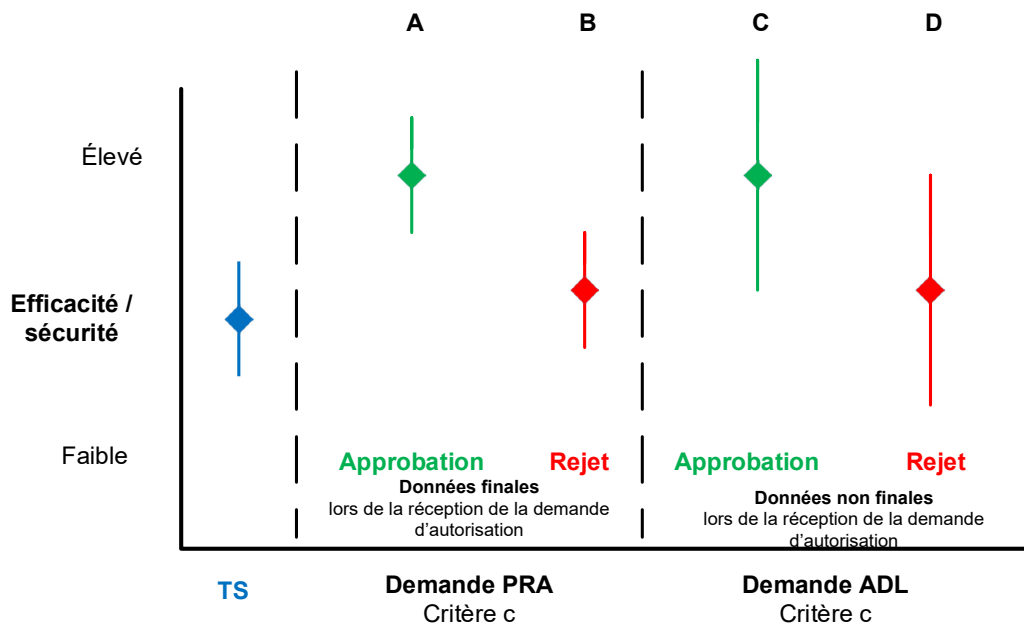
Le niveau de finalisation du dossier de données cliniques étant différent si la demande est déposée dans le cadre d'une PRA ou d'une ADL (voir annexe 2 F), les exigences relatives à l'**estimateur ponctuel** (*point estimate*) de l'efficacité et de la sécurité et à sa **dispersion** (en règle générale, intervalle de confiance à 95 %) varient également.

- A. Une **approbation de la demande de PRA** est probable lorsque l'estimation ponctuelle est nettement supérieure aux données correspondantes pour le TS et que les intervalles de confiance **ne se chevauchent pas**.
- B. Un **rejet de la demande de PRA** est probable lorsque l'estimation ponctuelle est certes plus élevée, mais que les intervalles de confiance se **chevauchent**.
- C. Une **approbation de la demande de procédure d'ADL** est probable lorsque l'estimation ponctuelle de l'efficacité et de la sécurité est nettement supérieure aux données correspondantes pour le TS. Un chevauchement des intervalles de confiance (TS – ADL) est toutefois possible dans ce cas.
- D. Un **rejet de la demande de procédure d'ADL** est probable lorsque la supériorité de l'estimation ponctuelle est mineure et que les intervalles de confiance chevauchent nettement ceux correspondant au TS.

L'efficacité et la sécurité du TS actuel servent toujours de base de comparaison pour présenter le bénéfice thérapeutique élevé escompté avec le médicament revendiqué (critère c). La supériorité de l'effet du médicament pour lequel une PRA est sollicitée face au TS doit être cliniquement pertinente pour que la demande de PRA puisse être acceptée dans le cadre d'un AAA. Les intervalles de confiance (TS – PRA) ne doivent pas se chevaucher.

La différence nécessaire entre l'effet du TS et celui du médicament revendiqué dans le cadre d'une PRA en termes de sécurité et d'efficacité dépend de la situation clinique, des médicaments autorisés et disponibles sur le marché dans chaque indication et de la prévalence et de l'incidence de la maladie en question. Lorsque le requérant a sollicité une PRA dans le cadre d'un AAA et dispose des données finales des études au moment du dépôt de la demande d'autorisation, le bénéfice thérapeutique élevé doit pouvoir être clairement évalué à la seule vue des données de qualité soumises.

Lorsque les données finales sont disponibles (PRA), on attend fondamentalement des effets statistiquement éprouvés. En revanche, lorsque la demande est fondée sur des données intermédiaires (ADL), il se peut qu'une évaluation statistique finale ne puisse pas encore être présentée, en particulier si des études sont toujours en cours.



Suivi des modifications

| Version | Description de changement | sig |
|---------|--|-----------------------|
| 10.0 | Optimisation de la procédure de demande de réalisation d'une PRA | fg, pfc, rc, ru, zsa, |
| 9.1 | Nouvelle présentation, aucun changement au contenu de la version précédente. | dei |
| 9.0 | Chapitre 5.4 : précision du déroulement de l'AAA ; nouveau délai pour la finalisation du procès-verbal de décision. Autres modifications rédactionnelles | fg/zsa/rc/pfc/ru |
| 8.0 | Chapitres 5.4 et 9.1 : nouveau délai pour la finalisation du procès-verbal de décision, échange de documents désormais via le portail eGov. Modifications rédactionnelles | fg/rc |
| 7.0 | Précisions concernant le processus / le déroulement de l'AAA | fg/gf/ru/zsa |
| 6.0 | L' <i>Accelerated Application Hearing</i> remplace la demande de PRA | fg/gf/ru/zsa |
| 5.0 | Intégration d'un arbre décisionnel et de critères permettant de choisir entre PRA et autorisation à durée limitée dans les annexes 9.3 et 9.4. | stb |
| 4.0 | Position du SMC sur les indications dites « agnostiques » en oncologie | ru |
| 3.0 | Chiffre 5.7 : les demandes de PRA de médicaments ODS font l'objet d'une exonération des émoluments forfaitaires puisqu'il s'agit de préparations bénéficiant du statut de médicament orphelin, mais le supplément d'émoluments dû pour la PRA sera par contre facturé. | fg |
| 2.0 | Chapitre 4.2 : précision des exigences formelles Chapitre 5.3 : informations complémentaires concernant la période de soumission des réponses à la liste de questions Chapitre 5.5 / 5.6 : apport de précisions concernant l'analyse d'échantillons | fg/rc |
| 1.2 | Modification des délais applicables aux demandes d'autorisation fournis a posteriori (diagramme de flux) | fg/rc |
| 1.1 | Précision concernant la planification de la soumission après approbation de la demande Précision concernant les critères de demande de PRA | fba/fg/rc |
| 1.0 | Mise en œuvre de l'OPTh4 | fg |