

A. Déclaration d'effets indésirables, d'incidents et de défauts de qualité ou de libération exceptionnelle (libération de lots OOS) en lien avec un transplant standardisé (TrSt), un produit de thérapie génique (TG) ou un médicament issu d'organismes génétiquement modifiés (OGM) ou contenant des OGM (art. 59 LPTH)

La saisie de déclarations spontanées d'effets indésirables liés à un médicament vise à identifier des signaux de sécurité de manière précoce et fiable, autrement dit de nouveaux aspects importants présumés de risques connus ou nouveaux liés à des médicaments. Les exigences du processus de déclaration sont établies dans ce sens.

La loi sur la transplantation énonce à l'art. 49 qu'en sus des dispositions de ladite loi, les dispositions de l'art. 3 (devoir de diligence) et de l'art. 59 (obligation de déclarer, système de notification et droit de déclarer) de la loi sur les produits thérapeutiques (LPTH) s'appliquent par analogie à l'utilisation de transplants standardisés. Les exigences du système de déclaration pour les TrSt/TG/OGM ont ainsi été alignées sur celles appliquées pour les médicaments. Les établissements et entreprises qui fabriquent ou distribuent des TrSt/TG/OGM sont soumis à une obligation, inscrite dans la LPTH, de déclarer les effets indésirables, incidents et défauts de qualité. Le chapitre 8, section 3, Vigilance, de l'ordonnance sur les médicaments (OMéd) décrit plus précisément l'obligation de déclarer et les délais associés. Dans l'art. 60, al. 1 OMéd, il est établi en outre que le titulaire d'une autorisation pour un médicament nouveau ou contenant un principe actif nouveau doit remettre à Swissmedic, périodiquement et spontanément pendant les 4 ans suivant l'autorisation, un rapport sur la sécurité du médicament.

L'art. 61 OMéd précise les obligations de déclarer pour un fabricant ou titulaire ci-après :

- Les effets indésirables graves et les effets jusque-là inconnus, constatés en Suisse, dont il est présumé qu'ils sont en relation avec l'usage de son médicament.
- À déclarer est également lorsque les effets indésirables susmentionnés deviennent fréquents.
- Les effets indésirables, constatés en Suisse ou à l'étranger, dont il est présumé qu'ils sont en relation avec l'usage de son médicament :
 - lorsqu'il s'agit d'un risque jusque-là inconnu ou d'un nouvel aspect d'un risque connu requérant l'étude ou la mise en œuvre de mesures visant à réduire le risque ou ayant conduit à prendre des mesures visant à réduire le risque à l'étranger, ou
 - lorsque de tels effets indésirables deviennent fréquents.
- Les défauts de qualité constatés en Suisse.
- Les défauts de qualité constatés à l'étranger pouvant concerner des lots mis sur le marché en Suisse.

L'art. 62a OMéd exige que quiconque fabrique ou met sur le marché des médicaments est tenu de déclarer tout soupçon de trafic illégal, commis par des tiers, ayant un rapport avec son activité, l'un de ses produits ou un composant de ceux-ci.

Selon l'art. 63 OMéd, les personnes qui remettent ou utilisent des médicaments à titre professionnel ou qui sont habilitées à le faire sont tenues de déclarer:

- Tout effet indésirable grave présumé, lié à l'emploi d'un médicament ;
- Tout effet indésirable présumé, jusque-là inconnu ;
- Tout défaut de qualité présumé ;
- Toute observation de faits graves ou jusque-là inconnus compromettant la sécurité des médicaments.

Pour les TrSt/TG/OGM, les événements survenant dans le cadre du prélèvement des cellules/tissus, de la fabrication/du transport des produits ou de leur administration doivent également être déclarés. Pour les produits contenant des OGM, il convient en outre de déclarer si une dissémination dans l'environnement ou une transmission à une autre personne ou à un animal a eu lieu.

Selon les directives de l'Union européenne fixant les BPF spécifiques aux Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) et aux transplants standardisés (Eudralex, volume 4, partie IV, art. 11.5.), il est possible, dans certaines conditions et malgré l'obtention de résultats hors spécifications (out of specifications, OOS) à l'un ou plusieurs des tests pertinents pour la libération, de libérer des lots de produits en vue d'une utilisation chez des patients dans le cadre d'une libération exceptionnelle, après accord du médecin traitant et information du service responsable de la libération sur le marché. La libération exceptionnelle de lots de fabrication qui ont donné lieu à des résultats OOS doit être déclarée à Swissmedic immédiatement ou dans un délai maximal de 15 jours.

Ces informations doivent être soumises à Swissmedic sous forme de rapport complet comprenant une évaluation du risque ainsi que les mesures et clarifications prévues.

1. Délais de déclaration à Swissmedic

1.1 Pour la transmission des déclarations d'EI

Les délais sont indiqués à l'art. 62 OMéd sur la base des lignes directrices CIOMS I et E2D de l'ICH.

Les effets indésirables ci-après doivent être déclarés dans les délais suivants après la prise de connaissance :

- 15 jours : tout effet indésirable grave et tout effet indésirable connu ou jusque-là inconnu devenant fréquent.
- 60 jours : tout effet indésirable mineur, jusque-là inconnu.

Selon l'art. 63 OMéd, les personnes qui remettent ou utilisent des médicaments à titre professionnel sont tenues de respecter les délais indiqués ci-après :

- Les effets indésirables graves et les faits graves observés doivent être déclarés dans un délai de 15 jours.
- Les défauts de qualité présumés doivent être déclarés immédiatement et au plus tard dans les 15 jours suivant la constatation.
- Tous les autres événements à déclarer doivent être communiqués dans les 60 jours.

1.2 Pour les signaux

Les signaux de sécurité doivent être déclarés après la constatation :

- Immédiatement et au plus tard dans un délai de cinq jours pour les signaux de sécurité qui nécessitent rapidement des mesures visant à garantir la sécurité des médicaments.
- Dans un délai de 15 jours pour les autres signaux de sécurité portant sur un risque potentiellement grave.

1.3 Pour les défauts de qualité

Les défauts de qualité constatés en Suisse ou à l'étranger au sens de l'art. 61, al. 6, doivent être déclarés immédiatement et au plus tard dans les 15 jours suivant la constatation.

1.4 Pour les déclarations d'un soupçon de trafic illégal

Un soupçon au sens de l'art. 62a OMéd doit être déclaré sans tarder, mais au plus tard dans un délai de 5 jours.

2. Répartition des déclarations

2.1 Déclarations relatives à la fabrication

La fabrication des TrSt/TG/OGM englobe les procédures de prélèvement, de production, de stockage, de test et de livraison. On distingue différents types d'incidents :

- a) Relatifs aux donneurs/prélèvements
- b) Relatifs aux produits
- c) Relatifs aux patients
- d) Dissémination dans l'environnement, transmission à d'autres personnes/animaux (uniquement TG/OGM).

a) *Événements relatifs aux donneurs/événements lors des prélèvements*

- Incidents survenant dans le cadre d'un don (sang, cellules, tissus, etc.) ou pendant la préparation du don (y compris les événements qui sont liés à l'administration de médicaments réalisée en vue du prélèvement prévu), qui peuvent entraîner un dommage transitoire ou permanent chez le donneur (p. ex. collapsus, effets à long terme).

Actuellement, seuls les effets secondaires graves chez le donneur sont soumis à l'obligation de déclarer, c'est-à-dire les événements ayant entraîné un traitement médical ou l'hospitalisation du donneur. La déclaration est effectuée au moyen du formulaire «Déclaration d'un effet indésirable d'un médicament / d'un défaut de qualité / d'une libération exceptionnelle / d'un procédé de TrSt/TG/OGM».

b) *Incidents relatifs aux produits*

- Événements constatés pendant la fabrication (production, stockage et test) qui entraînent ou ont entraîné ou auraient pu entraîner une altération de la qualité/sécurité/efficacité d'un produit (p. ex. contamination, rupture de la chaîne du froid, etc.).
- Événements graves survenant chez le receveur qui peuvent être liés à un défaut de qualité des TrSt/TG/OGM, de leurs composants (substances de conservation, milieux, vecteurs viraux, etc.) ou à un dispositif médical et aux matrices qui composent le produit.

Il convient de faire la différence entre un événement lié à une erreur individuelle et un événement lié à une erreur du système (avec infraction éventuelle aux BPF). Les incidents relatifs aux produits doivent être consignés en continu dans le cadre du système de gestion de la qualité des fabricants. Cela peut être exigé par Swissmedic pendant les inspections ou en cas de besoin (art. 58, art. 59, art. 60 LPT^h).

Les incidents graves (p. ex. contamination avec issue fatale) doivent être déclarés au plus tard sous 15 jours et évalués séparément au cas par cas (erreur individuelle/erreur du système). Le cas échéant, Swissmedic peut procéder à une inspection sur place (à des fins d'inspection causale). En cas de manquement aux règles des BPF, l'autorisation peut être suspendue (art. 66 LPT^h).

c) *Incidents relatifs aux patients*

Outre les effets indésirables d'un médicament à proprement parler énoncés conformément à l'art. 61, al. 1, al. 2 al. 4, let. a et b OMéd, les incidents suivants doivent également faire l'objet des déclarations pour les TrSt/TG/OGM :

- Événements au laboratoire concernant un défaut au niveau des tests, de la gestion des échantillons ou des résultats de tests (p. ex. confusions/erreurs de transcription), ou erreurs au moment de la livraison de produits (p. ex. livraison de produits sans défaut à la mauvaise personne, livraison d'un produit erroné, livraison d'un produit non optimal pour le patient) qui se manifestent sous

forme d'événements „near miss“ ou entraînent des transplants erronés (avec ou sans conséquence).

d) Incidents spécifiques aux produits de TG/OGM

Dissémination dans l'environnement, transmission à d'autres personnes/animaux (uniq. TG/OGM).
Il convient d'informer Swissmedic si un TG/OGM est libéré dans l'environnement ou transmis à une autre personne ou à un animal (art. 31 et art. 45 ODE).

Toutes les déclarations doivent être effectuées au moyen du formulaire CIOMS et/ou du formulaire „Déclaration d'un effet indésirable d'un médicament / d'un défaut de qualité / d'une libération exceptionnelle / d'un procédé de TrSt/TG/OGM“. Les informations complémentaires doivent être soumises dans le cadre d'un courrier d'accompagnement. Tous les documents doivent être soumis en 1 exemplaire, de préférence par courriel à l'adresse biovigilance@swissmedic. Une fois la déclaration reçue, un accusé de réception est envoyé. Afin que vous puissiez associer l'accusé de réception à votre déclaration, veuillez remplir le champ d'objet comme suit : AAAA-MM-JJ, votre numéro de patient et/ou de cas et s'il s'agit d'une déclaration initiale ou de suivi (p. ex 2016-07-26_PatIDxxx100-020-00_inital ou 2016-07-26_PatIDxxx10002000_FU1).

e) Libération de lots hors spécifications (OOS) (exceptional release)

Les documents doivent inclure au moins les informations suivantes (voir formulaire «Déclaration d'un effet indésirable d'un médicament / d'un défaut de qualité / d'une libération exceptionnelle / d'un procédé de TrSt/TG/OGM»):

- Nom du TrSt/TG/OGM et composition, numéro d'autorisation de Swissmedic ;
- Informations sur la posologie, le mode d'administration, la durée d'administration, numéro de lot, date de fabrication et de péremption, lieu de fabrication / fabricant (si plusieurs sont autorisés) ;
- Informations sur le patient (âge, sexe, diagnostic), informations sur le centre / la clinique qui assure le traitement et le médecin ;
- Description du résultat OOS, y compris analyse des causes (*root cause*) ;
- Évaluation des risques par le promoteur ;
- Document prouvant que le médecin responsable a été informé des résultats OOS et accepte de traiter ses patients avec le lot de produit concerné.

Swissmedic se réserve le droit de demander d'autres documents, le cas échéant.

Adresse :

de préférence par courriel à : biovigilance@swissmedic.ch

ou si ce n'est pas possible par courriel :

Swissmedic
Institut suisse des produits thérapeutiques
Division Services d'inspection et autorisations (IBE)
Case Manager, section Transplants
Hallerstrasse 7
3012 Berne

B. Soumission du rapport sur la sécurité d'un médicament (Periodic Safety Update Report, PSUR, conformément à l'art. 60 OMéd)

Conformément à l'art. 60 OMéd, le titulaire d'une autorisation pour un médicament contenant un principe actif nouveau ou pour un médicament doit remettre à Swissmedic, périodiquement et spontanément pendant les 4 ans suivant l'autorisation, un rapport sur la sécurité du médicament. Selon l'art. 30 al. 2, l'obligation de PSUR vaut également pour une nouvelle indication. L'obligation peut à tout moment être prolongée en tant que charge (base légale : art. 16, al. 1 LPT) au-delà des délais énoncés à l'art. 60 OMéd (case à cocher dans le formulaire «PSUR et PBRER de TrSt/TG/OGM» lors de la soumission).

En règle générale, Swissmedic accepte facilement l'alignement sur le rythme international et n'exige que dans des cas exceptionnels dûment motivés l'établissement d'un rapport périodique spécialement pour la Suisse.

Explications :

1. La période d'observation sur laquelle porte le PSUR/PBRER doit débuter à la date à laquelle la décision a été rendue, puis se déroule sans interruption jusqu'au 4ème anniversaire de l'autorisation au moins.
2. Réinitialisation de la période d'obligation quadriennale en cas de modifications importantes (selon l'art. 30 OMéd)
 - Fixation par Swissmedic au cas par cas – aucune règle automatique ;
 - Swissmedic est tenu impérativement de communiquer la date actuelle à laquelle l'obligation de dresser des rapports expire dans la décision relative aux rapports périodiques ;
 - En cas de modification importante après l'échéance de la période pendant laquelle des rapports doivent être remis, Swissmedic doit le mentionner obligatoirement dans la décision qu'il rend au sujet de la modification (charge).
3. Envoi
 - 1x par an. Swissmedic peut exiger une période plus courte en cas de traitements innovants
 - Une adaptation du rythme est possible sous réserve de demande fondée. En cas d'incompatibilités avec la période de rapports imposée à l'échelle internationale, une demande d'ajustement peut être adressée à Swissmedic ;
 - Pas de Bridging Reports ;
 - Délai d'envoi selon la ligne directrice E2C (R2) de l'ICH :
 - *PBRERs covering intervals of 6 or 12 months: within 70 calendar days*
 - *PBRERs covering intervals in excess of 12 months: within 90 calendar days*
 - *ad hoc PBRERs: 90 calendar days, unless otherwise specified in the ad hoc request*
 - *where national or regional requirements differ from the above, the MAH should discuss the timeline for submission with the relevant regulatory authority*
4. Format des rapports
 - Conformément à la ligne directrice E2C (R2) de l'ICH ;
 - L'ancien format des PSUR est encore accepté pour le moment.

Pour des raisons relevant de la technique législative, le concept de PSUR continue à être utilisé malgré la nouvelle version de la ligne directrice de l'ICH (GVP Module VII) conformément à la nouvelle législation de l'UE. Le nouveau format arrêté pour les rapports périodiques selon l'ICH comporte des tableaux recensant les effets indésirables (*Adverse Reactions*). Ces derniers doivent comprendre des tableaux synoptiques (*summary tables*) présentant les principales catégories de cas (*cases with fatal outcome, serious cases, serious unlisted cases, medically confirmed*

cases total). Ces tableaux constituent un élément important pour l'évaluation des rapports périodiques. Par conséquent, s'ils ne figurent pas dans le rapport, ils doivent être fournis séparément.

5. Documents d'accompagnement, y compris mise à jour RMP et délais
- Formulaire «PSUR et PBRER de TrSt/TG/OGM» intégralement complété, le cas échéant CCDS, résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour l'UE, tableau comparant les textes actuels de l'information professionnelle suisse et les rubriques 4.1 à 4.9 du RCP pour l'UE (s'il n'y a que des autorisations de mise sur le marché national dans l'UE : information française, allemande ou britannique) ;
 - S'il existe une version plus récente du RMP depuis le dernier envoi : joindre ce document et le mentionner dans le formulaire «PSUR et PBRER de TrSt/TG/OGM».

Demandes de renseignements :

Dans la mesure du possible, par écrit à l'adresse : biovigilance@swissmedic.ch

Adresse :

Swissmedic
Institut suisse des produits thérapeutiques
Division Services d'inspection et autorisations (IBE)
Case Manager, section Transplants
Hallerstrasse 7
3012 Berne

Divers :

Les nouveaux signaux de sécurité constatés en Suisse et à l'étranger doivent être déclarés à Swissmedic de manière ad hoc et immédiate (voir art. 59 LPT_h : faits et évaluation susceptibles d'influer sur les bases de l'appréciation, et art. 61 et 62 OMéd).

Bases légales

- Loi sur la transplantation (RS 810.21)
- Loi sur les produits thérapeutiques (LPT_h ; RS 812.21)
- Ordonnance sur les médicaments (OMéd ; RS 812.212.21)
- Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd ; RS 812.212.1)
- Ordonnance sur la dissémination dans l'environnement (ODE ; RS 814.911)
- Ordonnance sur l'utilisation confinée (OUC ; RS 814.912)
- Règlement CE n° 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante
- Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur ses émoluments (OE-Swissmedic ; RS 812.214.5)
- ICH Guideline E2D post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting
- ICH guideline E2C (R2) on periodic benefit-risk evaluation report (PBRER)
- ICH guideline E2F on development safety update report Good Case Management Practice (CIOMS V)
- Eudralex, volume 4, partie IV, BPF pour les ATMP du 22 novembre 2017