swissmedic

Aide-mémoire

Obligation de déclarer les effets indésirables lors d'essais cliniques avec des ATMP et d'autres produits (bactériophages, etc.) et procédés

Numéro d'identification :	BW315_00_961
Version :	6.0
Date de validité :	15.02.2024

Sommaire

1 Terminologie, définitions, abréviations 2
1.1 Définitions 2
1.2 Abréviations 3
2 Introduction et objet 3
3 Bases légales 3
4 Déclaration des décès, SUSAR et SADR avec un ATMP administré lors d'un essai clinique avec ATMP 4
5 Annonce de mesures de sécurité urgentes dans le cadre d'essais cliniques avec ATMP 5
6 Transmission du rapport annuel sur la sécurité des sujets de recherche 6

1 Terminologie, définitions, abréviations

1.1 Définitions

Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)

Les médicaments de thérapie innovante ou « *advanced therapy medicinal products* » (ATMP), en anglais, comprennent aussi bien les transplants standardisés au sens de la législation sur la transplantation (p. ex. produits de thérapie cellulaire somatique et produits tissulaires issus de la biotechnologie) que les produits de thérapie génique et d'autres préparations à base d'acides nucléiques tels qu'ils sont définis dans la loi sur les produits thérapeutiques et compte tenu de l'art. 5, al. 2 de la loi sur le génie génétique (LGG ; RS 814.91) et de l'art. 3, al. 1, let. d de l'ordonnance sur la dissémination dans l'environnement (ODE ; RS 814.911). Entrent également dans cette catégorie les associations d'ATMP avec des dispositifs médicaux ou des cellules ou tissus xénogéniques.

Les ATMP sont considérés comme des médicaments et donc soumis à la loi sur les produits thérapeutiques (LPTh).

Selon l'art. 3, let. b ODE, le matériel génétique ayant une activité biologique qui contient de l'ADN et de l'ARN est en principe assimilé à des micro-organismes, mais n'est pas nécessairement considéré comme tel. Afin de tenir compte de cette situation juridique initiale et de permettre l'application d'une approche basée sur les risques, le terme ATMP englobe également les préparations dans lesquelles des informations génétiques sont introduites dans des cellules somatiques comme par exemple les oligonucléotides, les vecteurs, l'ARNm (y compris les vaccins) et l'ARN antisens (ARNas). Lors de déclarations de libération dans l'environnement, l'Office fédéral de l'environnement (OFEV), la Commission fédérale d'experts pour la sécurité biologique (CFSB) et l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) sont informés/consultés conformément à l'art. 81 OMéd et à l'art. 43 ODE.

Le présent aide-mémoire s'applique également aux produits et procédés tels que les transplants autologues et d'autres thérapies comme les bactériophages, les procédés d'inactivation des agents pathogènes dans le sang et les procédés relatifs aux médicaments non standardisés ou transplants

non standardisés qui n'entrent pas dans la définition des ATMP, mais impliquent des procédés similaires.

1.2 Abréviations

ASR	*Annual Safety Report*
ATMP	*Advanced Therapy Medicinal Products*
DSUR	*Development Safety Update Report*
OGM	Organismes génétiquement modifiés
OOS	*Out of specification* (hors spécifications)
SADR	*Serious Adverse Drug Reaction*
SAE	*Serious Adverse Event*
SUSAR	*Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*
TG	Thérapie génique
TrSt	Transplant standardisé

2 Introduction et objet

Conformément aux art. 21 et 22 OClin, les dispositions relatives aux essais cliniques de médicaments sont applicables par analogie aux essais cliniques portant sur un ATMP.

Le présent aide-mémoire décrit les obligations de déclaration incombant aux investigateurs et promoteurs pendant un essai clinique portant sur un ATMP : déclaration des événements indésirables (conformément à l'art. 41 OClin) et des mesures de sécurité urgentes (conformément à l'art. 37, al. 1 et 3 OClin) ainsi que soumission de rapports annuels sur la sécurité (conformément à l'art. 43 OClin).

3 Bases légales

Bases légales suisses

- Loi sur la transplantation (RS 810.21)
- Loi sur le génie génétique (LGG ; RS 814.91)
- Loi sur les produits thérapeutiques (LPTh ; RS 812.21)
- Ordonnance sur la dissémination dans l'environnement (ODE ; RS 814.911)
- Ordonnance sur la transplantation (RS 810.211)
- Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd ; RS 812.212.1)
- Ordonnance sur les essais cliniques (OClin ; RS 810.305)
- Ordonnance sur les médicaments (OMéd ; RS 812.212.21)

Bases légales internationales

- Eudralex, volume 4, partie IV, BPF pour les ATMP du 22 novembre 2017
- ICH E2A Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting - Scientific guideline
- ICH guideline E2F on development safety update report Good Case Management Practice (CIOMS V)
- Règlement CE n° 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante

4 Déclaration des décès, SUSAR et SADR avec un ATMP administré lors d'un essai clinique avec ATMP

Conformément à l'art. 41, al. 4 OClin, tous les effets indésirables graves et inattendus survenus en Suisse ayant un lien présumé avec l'ATMP administré, les « **S**uspected **U**nexpected **S**erious **A**dverse **R**eactions » (SUSAR ou suspicions d'effets indésirables graves et inattendus), doivent être déclarés à Swissmedic.

Dans le cadre d'une première phase pilote, le promoteur est par ailleurs tenu, en vertu de l'art. 41, al. 4 OClin, d'annoncer à Swissmedic tous les événements indésirables graves (SAE ou **S**erious **A**dverse **E**vents) survenus en Suisse qui ont un lien de causalité présumé avec l'ATMP administré, à savoir les SADR ou **S**erious **A**dverse **D**rug **R**eactions (effets indésirables graves de médicaments).

Par ailleurs, il y a lieu d'annoncer tous les décès qui surviennent lors d'essais cliniques en Suisse à Swissmedic.

L'annonce inclue les effets indésirables graves ainsi que les événements qui peuvent avoir un lien non seulement avec l'ATMP proprement dit, mais également avec les incidents suivants :

- événements graves se produisant au cours du don ou pendant la préparation de ce dernier (y compris les événements en rapport avec les médicaments administrés en vue du prélèvement) ;
- suspicion de contamination virale, bactérienne ou autre par l'ATMP ;
- événements graves pendant l'administration d'un ATMP (par exemple lors d'une intervention chirurgicale nécessaire pour implanter un TrSt ou une injection) ;
- événements graves qui peuvent avoir un lien avec un défaut de qualité du ATMP ou d'une substance annexe (milieux de conservation, de culture, vecteurs viraux, etc.), ou encore avec un dispositif médical ou des matrices faisant partie du produit ;
- libération exceptionnelle d'un lot hors spécifications (OOS) d'un ATMP (*Guideline on Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products as a new Part IV of EudraLex Volume 4*).
- libération de l'OGM dans l'environnement, transmission à d'autres personnes ou animaux (pour les médicaments issus d'organismes génétiquement modifiés (OGM) ou contenant des OGM).

Swissmedic se réserve le droit de demander également, dans certains cas, les déclarations susmentionnées concernant l'étranger.

Délais de déclaration

Tous les décès et SUSAR : Dans les 7 jours en cas de décès ou de SUSAR représentant une menace vitale, et dans les 15 jours pour les autres incidents soumis à l'obligation d'annoncer (art. 41, al. 2 et 4 OClin).

SADR : Dans les 15 jours.

Mode de déclaration

Toutes les annonces doivent être réalisées à l'aide du formulaire CIOMS et/ou du formulaire « BW315_00_960f_FO Déclaration d'effets indésirables lors d'essais cliniques avec des ATMP,

d'autres produits et procédés » (les formulaires propres aux déclarants contenant des informations analogues sont acceptés). Les données supplémentaires figureront dans une lettre d'accompagnement.

Tous les documents doivent uniquement être envoyés par courriel en utilisant le ***Filetransfer Service* (FTS)**. Pour pouvoir utiliser ce service, veuillez en faire la demande à biovigilance@swissmedic.ch.

Les informations ci-dessous sont obligatoires :

- nom de l'ATMP avec composition, code de l'étude et numéro de référence Swissmedic, numéro de l'étude (et pays en cas d'annonce provenant de l'étranger) ;
- données détaillées au sujet de la préparation faisant l'objet de l'essai (dosage, mode d'administration, durée pendant laquelle elle est administrée et données relatives à l'administration) ;
- renseignements au sujet du patient (âge, sexe, antécédents médicaux) ;
- données décodées pour les annonces de SUSAR ;
- source du rapport, description exacte du SUSAR/SADR et de son évolution (date de l'événement, symptômes, principaux signes cliniques, degré de gravité, évolution dans le temps, et données au sujet du *dechallenge*, du *rechallenge* et de l'*outcome* le cas échéant) ;
- renseignements sur la comédication (début et fin du traitement) ;
- analyse du lien de causalité entre l'événement et l'ATMP.

5 Annonce de mesures de sécurité urgentes dans le cadre d'essais cliniques avec ATMP

Tous les risques actuels en matière de sécurité doivent être annoncés à Swissmedic afin de pouvoir garantir la sécurité des participants à l'essai (art. 37, al. 1 et 3 OClin).
Les annonces doivent tenir compte des données nationales et internationales, et comporter les éléments suivants :

- nom de l'ATMP avec composition, code de l'étude et numéro de référence Swissmedic ;
- tous les risques nouveaux présumés ainsi que les aspects nouveaux et pertinents d'effets indésirables connus qui requièrent des mesures de précaution ;
- source du rapport, description exacte des risques et des mesures.

Les annonces doivent être transmises par voie électronique et être accompagnées d'un résumé critique des mesures prises pour limiter les risques.

Les annonces doivent être envoyées séparément du rapport annuel sur la sécurité et être identifiées comme contenant des informations urgentes sur la sécurité.

Délais de déclaration

Les mesures de sécurité urgentes doivent être annoncés à Swissmedic immédiatement (au plus tard 7 jours après).

Les problèmes de sécurité doivent être transmis immédiatement après la constatation des circonstances dont on considère qu'elles présentent un risque pour la sécurité.

Mode de déclaration

Les annonces de mesures de sécurité doivent être soumises via Swissmedic Submissions/Portal au moyen du formulaire «FO submission form», voir Demandes d'essais cliniques de médicaments (swissmedic.ch).

6 Transmission du rapport annuel sur la sécurité des sujets de recherche

Selon l'art. 43 OClin, le promoteur est tenu d'envoyer à Swissmedic un rapport annuel sur la sécurité des sujets de recherche (ASR « **A**nnual **S**afety **R**eport » ou DSUR « **D**evelopment **S**afety **U**pdate **R**eport »). Le rapport est un résumé de l'état actuel des connaissances et décrit les mesures prises face aux risques identifiés ou potentiels des ATMP lors d'essais cliniques.

Le rapport annuel sur la sécurité doit être conforme à la ligne directrice E2F de l'ICH et comporter au moins les éléments suivants :

- nom de l'ATMP avec composition, code de l'étude et numéro de référence Swissmedic (pour une étude nationale) ;
- période sur laquelle porte le rapport ;
- lettre d'accompagnement ou dans le formulaire avec résumé et informations suivantes si elles ne figurent pas dans le rapport : état d'avancement de l'essai clinique en Suisse et à l'étranger (nombre de centres, nombre de patients recrutés/patients ayant quitté l'étude/patients pour lesquels l'essai est clôturé, nombre de SAE/SADR/SUSAR/NSADR en Suisse et à l'étranger) ;
- résumé critique du profil de sécurité de l'ATMP, nouveaux aspects pertinents relatifs à la sécurité et incidence de ceux-ci sur l'essai clinique (avec données sur l'exposition) ;
- tableau synoptique de tous les événements indésirables graves (SUSAR y compris et défauts de qualité) en Suisse et à l'étranger. Les descriptions doivent être les plus complètes possible et contenir des données de groupes sous traitement et de groupes témoins. En cas d'études multicentriques d'envergure internationale, il est nécessaire de présenter en plus, séparément, les données relatives aux patients traités en Suisse.
- Pour les études avec volontaires sains, tableau synoptique de **tous** les AE observés en Suisse et à l'étranger.

Délais de déclaration

Les rapports annuels sur la sécurité doivent être envoyés une fois par an à l'institut et présenter systématiquement les résultats sur 12 mois de l'essai clinique en cours.

Mode de déclaration

Les rapports annuels sur la sécurité doivent être soumis via Swissmedic Submissions/Portal au moyen du formulaire «FO submission form», voir Demandes d'essais cliniques de médicaments (swissmedic.ch).

Suivi des modifications

Version	Description de changement	sig
6.0	Mise à jour du contenu et des modes de déclaration	pad
5.0	Processus Transfer ATM dans le domaine des autorisations Attribution d'un nouveau numéro d'identification Adaptations formelles, nouvelle mise en page	dei