

Aide-mémoire Exigences relatives aux documents d'autorisation des médicaments et transplants non standardisés

Numéro d'identification : BW320_00_952
Version : 1.0
Date de validité : 21.04.2023

Sommaire

1	Terminologie, définitions, abréviations	2
2	Introduction	3
3	Champ d'application / bases légales	4
4	Documents connexes.....	4
5	Description.....	5
5.1	Exigences générales relatives aux documents joints aux demandes	5
5.2	Exigences relatives au module 1	5
5.3	Exigences relatives au module 2	8
5.4	Exigences relatives au module 3	9
5.4.1	Substance active	10
5.4.2	Produit fini	12
5.5	Exigences relatives au module 4	13
5.6	Exigences relatives au module 5	15
5.7	Émoluments:	17

1 Terminologie, définitions, abréviations

Composants utilisés pendant la fabrication ou matières brutes	Désigne tous les matériaux qui sont utilisés pendant le procédé de fabrication, mais qui ne sont pas présents dans le produit non standardisé
(e)CTD	(electronic) Common Technical Document ¹ (CTD)
Excipients	Substances qui se retrouvent dans le produit fini, mais dont le mécanisme d'action n'est pas le mécanisme d'action primaire du produit dans son ensemble (p. ex. tampons, stabilisateurs, etc.)
Forme galénique	Il s'agit par exemple des solutions/suspensions pour administration parentérale ou autre, patchs dermiques, capsules, etc.
IPR	Information professionnelle
LPT _h	Loi sur les produits thérapeutiques (RS 812.21)
Matière première	Matériel d'origine biologique ou synthétique à partir duquel la ou les substances actives sont fabriquées (p. ex. cellules ou tissu pour les transplants, sang ou plasma pour les produits sanguins non standardisés, etc.)
ME	Médicament
ME ou transplants non standardisés	Produits classés comme médicaments ou transplants standardisés qui ne sont pas standardisés du fait de leur origine ou de leurs caractéristiques biologiques.

¹ Voir « Volume 2B, Notice to Applicants, Presentation and format of the dossier, Common Technical Document (CTD) » de la Commission européenne

Les critères suivants s'appliquent :

- produits qui sont fabriqués selon un procédé standardisé validé ou qualifié, mais pour lesquels la composition précise et/ou le dosage du produit fini peuvent varier ;
- les utilisations dans le cadre d'une intervention chirurgicale (procédé intraopératoire) peuvent être autorisées en tant que procédés standardisés lorsque le produit fini est considéré comme non standardisé ;
- le procédé autorisé doit être associé à une indication et une administration définies. Le produit peut uniquement être utilisé pour cette indication. En cas d'indications ou de modes d'administration divergents ou de modifications du procédé, l'art. 34 OMéd doit être appliqué ;
- des données bibliographiques suffisantes sur le plan préclinique et clinique doivent être disponibles pour les indications cliniques en question (usage bien établi [well-established use]). Si la sécurité et l'efficacité ne sont pas suffisamment établies par des références bibliographiques, une documentation complète concernant les données précliniques et cliniques doit être soumise en plus de la documentation complète relative à la qualité ;
- des exemples de transplants standardisés et médicaments non standardisés sont publiés dans la liste de l'annexe 3 de l'OASMéd ;
- le titulaire de l'autorisation doit s'assurer que les produits fabriqués selon le procédé de fabrication standardisé sont exclusivement utilisés pour l'indication autorisée ;
- les utilisateurs de procédés standardisés autorisés impliquant des systèmes automatisés (p. ex. appareils) doivent procéder à la qualification/validation sur place.

Mode d'administration	Désigne la façon d'administrer le produit, p. ex. implantations percutanées, applications intradermiques ou perfusions intraveineuses
OGM	Organisme génétiquement modifié
OMéd	Ordonnance sur les médicaments (RS 812.212.21)
PSUR	Periodic Safety Update Report
SmPC	Summary of Product Characteristics (résumé des caractéristiques du produit, RCP)
Substance active	Substance qui exerce l'activité thérapeutique
Systèmes automatisés	Appareils destinés à la fabrication entièrement automatisée de produits non standardisés
TG	Produit de thérapie génique
TrSt	Transplant standardisé (traduction de « Transplantatprodukte » correspondant plutôt à « produits de transplantation ». Bien que le terme français indique que ces produits soient standardisés, il arrive que cela ne soit pas possible).

2 Introduction

Exigences relatives aux documents d'autorisation des médicaments et transplants non standardisés.

3 Champ d'application / bases légales

Selon les art. 32 et 33 de l'ordonnance sur les ME (OMéd), les ME et transplants non standardisés dont le procédé de fabrication peut être standardisé ne peuvent être mis sur le marché que si le procédé de fabrication a été autorisé par Swissmedic. Selon l'art. 33, al. 1 OMéd, les ME non standardisés dont le procédé de fabrication peut être standardisé et qui présentent un risque élevé en raison de leur indication, composition, dosage ou mode d'administration, ou parce que leur sécurité et leur efficacité ne sont pas suffisamment étayées dans les publications scientifiques, ne peuvent être mis sur le marché que si leur procédé de fabrication a été autorisé par Swissmedic. Après consultation des cantons, Swissmedic désigne les ME ou groupes de ME qui requièrent une autorisation au sens de l'al. 1 et adapte régulièrement cette liste en fonction de l'état des connaissances scientifiques et techniques. Il peut assortir les adaptations de la liste de dispositions transitoires (art. 33, al. 2).

En raison des particularités des ME et transplants non standardisés, certaines exigences nécessitent d'être adaptées étant donné la spécificité de la nature et de la portée des données analytiques, non cliniques et cliniques requises pour établir la qualité, la sécurité et l'efficacité.

Le présent aide-mémoire s'applique aux ME ou transplants non standardisés, conformément à la liste figurant à l'annexe 3 de l'OAS Méd. Les ME ou groupes de ME dont le procédé de fabrication ou d'obtention est soumis à autorisation depuis le 01.07.2020 y sont énumérés. La liste est publiée par Swissmedic.

Selon la liste publiée depuis le 01.07.2020, le procédé de fabrication des ME non standardisés suivants est désormais soumis à autorisation :

- Collyre de sérum, pour utilisation autologue
- Collyre de sérum, pour utilisation allogénique
- Extraits de cellules d'organe d'origine animale
- Transfert de microbiote fécal, pour utilisation allogénique
- Plasma riche en plaquettes (PRP), pour utilisation autologue ou allogénique (parentérale)
- Plasma riche en plaquettes (PRP), pour utilisation autologue ou allogénique (topique)
- Fibrinogène riche en plaquettes (PRF), pour utilisation autologue ou allogénique (topique)
- Orthokine

Voir : [Médicaments et groupes de médicaments dont le procédé de fabrication est soumis à autorisation](#)

Les transplants non standardisés ne font pas partie de cette liste, et sont réglementés séparément à l'art. 32 OMéd. Toutefois, les exigences relatives aux ME et aux transplants non standardisés sont comparables et sont donc traités ensemble dans le présent aide-mémoire.

4 Documents connexes

- Formulaire I-320.AA.01-A01f Demande d'autorisation de mise sur le marché Médicaments/transplants non standardisés

- Formulaire I-320.AA.01-A03f Demande – Déclaration complète Médicaments/transplants non standardisés
- Formulaire I-320.AA.01-A02f Demande – Renseignements concernant les fabricants Médicaments/transplants non standardisés
- ZL000_00_031f_FO Formulaire Produits d'origine animale ou humaine H MV4
- ZL000_00_027f_WL Guide complémentaire Information sur le médicament pour les médicaments à usage humain H MV4
- ZL000_00_021f_WL Guide complémentaire Emballage des médicaments à usage humain H MV4

5 Description

5.1 Exigences générales relatives aux documents joints aux demandes

La documentation doit être soumise soit sur papier avec copie eDok, soit au format eCTD. Pour plus d'informations concernant les exigences et les formats, veuillez-vous référer à notre site Internet www.swissmedic.ch.

Le module 1 de la demande d'autorisation pour des ME ou transplants non standardisés doit être soumis dans l'une des langues officielles suisses ; les modules 2 à 5 peuvent également être rédigés en anglais. Toute renonciation à la soumission de certaines parties ou de certains chapitres selon le CTD doit être dûment justifiée.

Les documents doivent être soumis de préférence via le portail Swissmedic ou envoyés à l'adresse suivante :

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

5.2 Exigences relatives au module 1

Le module 1 comprend les documents spécifiques à la Suisse et doit inclure les documents et formulaires mentionnés ci-après.

Les formulaires sont tous disponibles sur le site Internet de Swissmedic sous la rubrique Médicaments à usage humain > Catégories particulières de médicaments > Transplants standardisés > [Documents et formulaires](#) (formulaires spécifiques et non spécifiques aux TrSt/TG/OGM)

Les formulaires spécifiques à l'autorisation de procédés sont disponibles sous la rubrique Services et listes > [Documents et formulaires](#) > Transplants standardisés > Approbation des procédures.

Lettre d'accompagnement

Cette lettre doit comporter au minimum les informations suivantes :

- Nom du ME/transplant non standardisé avec toutes les informations requises, si d'autres dénominations sont encore utilisées dans la documentation (autres noms de la préparation, code de développement, etc.)
- Désignation des appareils, le cas échéant
- Dénomination de la ou des substances actives
- Dosage, forme galénique du produit fini, mode d'administration et conditionnement
- Résumé des caractéristiques du produit
- Liste des documents généraux ainsi que de la documentation soumise (le cas échéant, nombre de classeurs ou chemises par module)

Formulaire I-320.AA.01-A01f Demande d'autorisation de mise sur le marché Médicaments/transplants non standardisés

Formulaire I-320.AA.01-A03f Demande – Déclaration complète Médicaments/transplants non standardisés :

- Données qualitatives et quantitatives concernant la composition du produit fini standardisé.
- Si elle est connue, la composition du produit doit être exprimée en unités de poids ou de volume (mg/ml), en unités biologiques (nombre de cellules) par unité d'emballage (p. ex. patch) ou en mg/ml pour une suspension.

ZL000_00_031f_FO Formulaire Produits d'origine animale ou humaine HMV4 :

- Les données figurant sur le formulaire doivent concorder avec celles du module 3 (qualité) du dossier.

Formulaire I-320.AA.01-A02f Demande – Renseignements concernant les fabricants Médicaments/transplants non standardisés :

- Indication de l'adresse et du type d'activité pour les différents fabricants (fabricants à façon compris) ou sites (substances actives, transformation, emballage, contrôle de la qualité et libération des lots) en Suisse et à l'étranger.

Autorisations de fabrication / certificat BPF :

- Pour les entreprises participant à la fabrication et/ou à la distribution du produit, un certificat BPF ou une autorisation de fabrication doit être fourni(e). Si le ME/transplant non standardisé inclut des dispositifs médicaux à titre de composants, un marquage CE correspondant doit être indiqué et soumis. Si un appareil destiné à la fabrication de produits non standardisés est utilisé, le marquage CE correspondant doit être indiqué et soumis.

Informations sur les experts

- Un C. V. signé de tous les experts ayant participé à la constitution du CTD doit être joint soit dans le module 1.4, soit dans le module 2, au niveau des résumés.

Système de pharmacovigilance / gestion des risques

- Les informations sur le système de pharmacovigilance et de gestion des risques doivent être soumises dans le module 1.8 (voir aussi Exigences relatives au module 5).

Textes d'information sur le ME / IPR

Les exigences de l'ordonnance suisse sur les exigences relatives aux ME (OEMéd), annexes 1, 4 et 5² quant au contenu de l'étiquetage doivent être respectées.

Les exigences générales détaillées concernant l'IPR sont décrites dans les explications générales ZL000_00_027f_WL Guide complémentaire Information sur le médicament pour les médicaments à usage humain HMT4 et ZL000_00_021f_WL Guide complémentaire Emballage des médicaments à usage humain HMT4. Celles-ci sont disponibles sur notre site Internet, à la rubrique Médicaments à usage humain > Documents et formulaires > Médicaments à usage humain OPTH4 > Information sur le médicament pour les médicaments à usage humain et emballage OPTH4.

Des modèles pour l'information professionnelle et l'information destinée aux patients sont également disponibles sous cette rubrique. Les informations sur les ME doivent contenir les références aux textes correspondants dans les modules 2, 3, 4 et 5.

IPR

Une IPR est nécessaire pour les produits qui sont commercialisés. Ce document n'est pas requis dans le cadre d'utilisations intraopératoires. L'IPR doit être soumise en plus sous la forme d'un fichier Word. Une IPR standardisée, à joindre à l'emballage du produit, doit être rédigée pour les professionnels et les personnes exerçant une profession médicale. En cas d'administration directe du produit non standardisé sans conditionnement et conservation intermédiaires, l'IPR doit être soumise au médecin avant le traitement. Les projets d'IPR doivent être soumis avec la demande d'autorisation.

² RS 812.212.22 : Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments, annexes 1, 4 et 5

Information destinée aux patients

L'information destinée aux patients doit être soumise en plus sous la forme d'un fichier Word. Bien que les produits non standardisés ne soient en règle générale utilisés que par des médecins spécialistes de manière spécifique à chaque patient et qu'il est de la responsabilité des médecins de donner une information complète aux patients à traiter, il peut être pertinent, pour certains produits, de fournir également une information destinée aux patients distincte. Des projets de textes correspondants doivent être joints à la demande d'autorisation. Dans certains cas, Swissmedic peut exiger une information destinée aux patients.

Éléments d'emballage

Le cas échéant, les éléments d'emballage doivent être soumis en plus sous la forme d'un fichier Word. Tous les projets de textes qui devront figurer sur les éléments d'emballage (conditionnement primaire et/ou secondaire) doivent être joints à la demande d'autorisation. Ils doivent également être soumis sous la forme de maquettes (« mock-up »).

5.3 Exigences relatives au module 2

Le module 2 sert d'introduction générale concernant le ME/transplant non standardisé. Il doit contenir un aperçu du produit, de son indication, de sa forme galénique et de son mode d'action ainsi que des documents relatifs à la qualité, aux données précliniques et aux données cliniques disponibles. Lors de la soumission du CTD sur papier, une table des matières générale (module 2.1) doit être fournie sous forme de document distinct suffisamment détaillé, avec indication des numéros de page et des volumes. En cas de soumission par voie électronique, une table des matières générale correspondante doit être fournie, avec les liens correspondants vers les chapitres.

Les résumés (2.3 à 2.7) doivent être suffisamment référencés par rapport à la documentation correspondante (modules 3-5), avec indication des numéros de page et des volumes. En cas de soumission par voie électronique, les liens correspondants doivent être fournis.

Partie Qualité (module 2.3) :

- Le module 2.3 doit contenir un résumé bref mais critique rédigé par un expert.
- Le résumé critique doit fournir au Reviewer un aperçu de toutes les parties du module 3. Il doit avant tout discuter des aspects critiques et faire référence aux données pertinentes qui sont soumises dans le module 3.

Partie Données précliniques (modules 2.4 et 2.6) :

- Le module 2.4 doit contenir un résumé bref mais critique, rédigé par un expert, concernant les chapitres Pharmacodynamie, Pharmacocinétique et Toxicologie. Le raisonnement scientifique concernant l'examen non clinique requis, les modèles animaux utilisés et le choix des études réalisées doit être justifié ; tous les points pertinents pour la sécurité doivent être présentés et discutés. Les études non réalisées (voir module 4) doivent être justifiées dans le résumé. Une évaluation des risques concernant l'utilisation des TrSt/TG/OGM doit en outre être effectuée. Il convient de renvoyer aux données précliniques pertinentes qui sont soumises avec le module 3 (p. ex. études sur l'activité biologique). Le module 2.6 doit contenir un résumé détaillé de toutes les études réalisées (pharmacodynamie, pharmacocinétique et toxicologie). Celui-ci doit être complété par un tableau récapitulatif faisant obligatoirement apparaître le statut en matière de BPL (bonnes pratiques de laboratoire).

Partie Données cliniques (modules 2.5 et 2.7) :

- Le module 2.5 doit contenir un résumé critique des informations sur le développement clinique avec les principaux résultats cliniques.
- Une évaluation du rapport bénéfice/risque basée sur des expériences non cliniques et cliniques compte tenu de tous les risques possibles doit être présentée, et ce également par comparaison avec des produits similaires.
- Cela comprend une analyse critique du design et des résultats des études cliniques sur lesquels s'appuie l'utilisation clinique prévue du produit ainsi qu'une analyse des restrictions qui en découlent concernant le groupe témoin, la population de patients, les critères d'évaluation et les traitements concomitants pendant les études, etc.
- L'« Overview of Safety » a notamment pour objet de présenter une discussion de la sécurité à long terme et des mesures prévues afin de pouvoir réduire les éventuels effets indésirables.
- Le module 2.7 doit contenir un résumé détaillé de toutes les études cliniques effectuées. Il doit être complété par un tableau récapitulatif. Le « Summary of Clinical Safety » doit notamment également contenir des données recueillies après la commercialisation (si disponibles).

5.4 Exigences relatives au module 3

Sachant que le produit fini ne peut pas être complètement caractérisé et que la qualité des matières premières pour les produits non standardisés peut fortement varier, l'assurance-qualité relative à ces produits met l'accent sur une qualité irréprochable et bien documentée des matières premières et un procédé de fabrication validé et reproductible. Les informations suivantes doivent être fournies pour les transplants non standardisés et ME fabriqués à partir de matériel d'origine humaine ou biologique : informations sur les qualifications sérologiques et cliniques du donneur en fonction du type de tissu, de matériel ou de cellule (autogénique, allogénique ou xénogénique), sur les tests menés et les exigences y afférentes, sur la qualité histologique, microbiologique ou virologique des matières premières prélevées ainsi que sur la traçabilité (p. ex. numéro d'identification, identité du centre de prélèvement, etc.). En ce qui concerne la qualité, les mêmes exigences s'appliquent à tous les produits susmentionnés, qu'ils soient d'origine autogénique, allogénique ou xénogénique. Les paragraphes ci-dessous mettent en lumière quelques-unes des informations spécifiques qui doivent être prises en considération dans cette partie.

Informations générales pour les ME ou transplants non standardisés :

S'il n'est pas possible ou faisable de distinguer clairement la substance active du produit fini, toutes les informations requises peuvent être regroupées dans une partie au format CTD/eCTD.

5.4.1 Substance active

Informations générales :

- Doivent être documentés toutes les matières premières utilisées au cours de la fabrication des produits non standardisés (pour les transplants p. ex. tissus, cellules) ainsi que tous les composants de fabrication et les excipients.
- Tous les dispositifs médicaux ou biomatériaux (p. ex. matrice ou capsule), les composants de fabrication contenus dans le milieu de culture ou dans la matrice (facteurs de croissance, cytokines, anticorps, ME, tampons, réactifs chimiques, etc.) ainsi que les excipients doivent être énumérés et, si possible, référencés (information sur le marquage CE ou renvoi à une pharmacopée).
- Si un appareil qualifié pour la fabrication de produits non standardisés est utilisé, le marquage CE correspondant doit être indiqué et soumis.
- Tous les procédés de fabrication et de contrôle doivent être documentés, en particulier les étapes critiques pour la fabrication. Le cas échéant, le stockage intermédiaire et définitif doit en outre être décrit. Enfin, la traçabilité des groupes de composants et des paramètres qualitatifs des matières premières jusqu'au produit fini est particulièrement importante.

Fabrication (substance active) :

- Adresse complète de tous les fabricants.
- Description détaillée du procédé (diagramme de toutes les étapes de fabrication, y compris les produits intermédiaires et ceux qui sont introduits) ainsi que liste des contrôles, spécifications comprises, effectués après les différentes étapes de fabrication.
- Description de la substance active ou du produit fini.
- Reproductibilité.
- Description des locaux de fabrication, y compris surveillance environnementale.
- Identification des étapes de fabrication critiques.
- Description de tous les composants et excipients utilisés lors de la fabrication du produit fini et des produits intermédiaires.
- Description de tous les appareils (incubateur de cellules, microscope, etc.) ou matières utilisés lors de la fabrication du produit fini et des produits intermédiaires.
- Pour le matériel biologique, méthode de prélèvement (aseptique, non stérile, etc.), procédures d'obtention (opération, aphérèse, etc.), éventuellement adresse de l'établissement responsable.
- Description des études de validation et/ou d'évaluation (plans d'étude, résultats, analyses) ainsi que sélection d'étapes de contrôle critiques et limites définies pour les étapes de fabrication critiques (p. ex. culture, récolte, nettoyage et modification de cellules).
- Durée de conservation, le cas échéant.
- Résumé des modifications apportées à la fabrication au cours du développement.

Description :

- Pour les transplants non standardisés, type de cellules ou de cultures cellulaires : origine (autogénique, allogénique ou xénogénique) des cellules (en cas de matières premières d'origine animale, indiquer le pays de provenance) et matières premières utilisées (tissus, organes ou liquides biologiques), méthode de prélèvement et de préparation des cellules, le cas échéant stockage des cellules avant traitement.
- Pour d'autres produits non standardisés, origine et obtention des matières premières, préparation supplémentaire, stockage des matières premières.
- Efficacité (activité biologique ou pharmacologique).
- Dispositifs médicaux et biomatériaux utilisés (avec certificats).
- Exigences spécifiques relatives aux matériaux d'origine humaine ou autre (albumine, immunoglobuline, facteurs de croissance, etc.) pour réduire le risque d'encéphalopathies spongiformes animales et pour la sécurité virale.
- Méthodes d'analyse concernant l'identité de la substance active (marqueurs phénotypiques et génotypiques pour les transplants).

- Pureté (p. ex. pour les transplants, proportion de cellules portant les marqueurs sélectionnés dans la substance active), impuretés (liées au produit ou à sa fabrication).
- Autres propriétés pertinentes pour caractériser la substance active.
- Innocuité virale des matières premières ainsi que des différentes étapes de fabrication et analyse des risques relative aux composants sélectionnés (p. ex. cytokines, facteurs de croissance, etc.).
- Spécifications, méthodes analytiques, qualifications et validations effectuées.
- Certificats d'analyse de substances de référence utilisées.
- Le cas échéant, procédures en cas de contamination bactérienne ou fongique pendant le processus de fabrication (type de décontamination) et résultat obtenu.

Contrôles :

- Diagramme sur les méthodes d'analyses menées lors des différentes étapes de fabrication et spécifications.
- Contrôles des donneurs le cas échéant, des matières premières, autres composants et excipients.
- Contrôles concernant les dispositifs médicaux ou les biomatériaux (certificat du dispositif médical).
- Contrôles et spécifications des étapes critiques et des produits intermédiaires.
- Description et validation des méthodes d'analyse (contrôles des processus et contrôles du produit fini).
- Pour les transplants ou produits d'origine humaine ou biologique, examens microbiologiques des cellules et des tissus (p. ex. endotoxines, bactéries, levures et mycoplasmes).
- Tests de détection virologique sur les matières premières et les substances actives, le cas échéant.
- Pour les produits à base de cellules, y compris les transplant standardisés, preuve de viabilité des cellules (en pourcentage ou en nombre absolu de cellules).
- Spécifications, y compris justification des paramètres critiques.
- Si pertinent, procédure en cas de résultats hors spécifications (valeurs Out of Specification, OoS), p. ex. contamination microbiologique du produit fini.
- Réalisation et documentation (batchrecord) des analyses de lots (produits finis et intermédiaires).
- Spécifications et méthodes d'analyse concernant l'identité, la teneur, la pureté, la durée de conservation, l'utilisation et d'autres critères de qualité, comme la confirmation de la présence d'ingrédients non humains pour la réduction du risque d'encéphalopathies spongiformes animales (le cas échéant, renvoi à la monographie correspondante).

Conservation et transport (si applicable) :

- Description du conditionnement (y compris matières premières, composants de fabrication, kits, etc.), caractérisation (étiquetage).
- Procédure définie pour le stockage intermédiaire de la substance active (p. ex. cryoconservation).
- Conditions de stockage du produit fini.
- Conditions de transport du produit fini.
- Description schématique des procédures de transport.
- Système de codage.
- Étiquetage.
- Procédures.

Stabilité (si applicable) :

- Résumé des études de stabilité, conclusions ainsi que protocoles de stabilité utilisés.
- Résultats des études de stabilité, y compris les procédés analytiques utilisés ainsi que leurs spécifications et validations.
- Données de stabilité et rapports de validation.

5.4.2 Produit fini

Description et composition :

- Composition qualitative complète, si possible avec données quantitatives.
- Formulation du produit fini (p. ex. suspension, solution).
- Données relatives au choix de toutes les méthodes d'analyse pertinentes et autres documents (p. ex. précision du dosage).
- Étiquetage du produit fini, le cas échéant.
- Traçabilité du produit fini.

Développement pharmaceutique du produit :

Justification concernant :

- la composition (p. ex. tolérance biologique du produit) ;
- le choix de la forme pharmaceutique ;
- la fonction des composants utilisés pour la fabrication et des excipients ;
- le récipient primaire et, le cas échéant, le récipient secondaire.

En présence de publications concernant le procédé et/ou d'expériences avec le procédé utilisé dans la pratique à l'étranger, cette justification peut se baser sur ces publications / articles publiés.

Méthode de fabrication du produit fini :

- Description du procédé de fabrication avec diagramme (y compris procédé de conditionnement, données concernant le site de fabrication et, le cas échéant, les fabricants impliqués dans les différentes étapes de fabrication).
- Données relatives aux contrôles du produit fini (spécifications, méthodes d'analyse).
- Données relatives aux contrôles effectués en cours de fabrication (spécifications, méthodes d'analyse).
- Évaluation des risques des différentes étapes de fabrication ; le cas échéant, plan de validation / rapport de validation correspondant.
- Validation et qualification du procédé de fabrication.

Le produit fini doit être testé en vue de détecter les contaminations microbiennes (bactéries et champignons). Si ce n'est pas possible, la stratégie en matière de contrôle de la stérilité doit être résumée et une analyse des risques doit être présentée. Par exemple, la procédure prévue au cas où un produit fini contaminé serait utilisé chez un patient doit être décrite.

Contrôles relatifs à d'autres composants que la ou les substances actives :

- Composants de fabrication, excipients, biomatériaux, dispositifs médicaux, etc.
- Attestations de conformité, certificats de production.

Contrôles du produit fini :

- Spécification et détermination.
- Description et validation des procédés de contrôle analytiques.
- Analyse de lots.

Conservation, transport et traçabilité (si applicable) :

Description du conditionnement (étiquetage et description précise de tous les éléments contenus dans l'emballage, en particulier de ceux qui sont utilisés pour l'administration).

Réceptier primaire

- Description (avec schéma de construction), spécifications, données d'intégrité et études de faisabilité (examen d'imperméabilité microbiologique).
- Conditions de stockage du produit fini (durée et température autorisées, conditions après l'ouverture du réceptier).
- Documents prouvant l'innocuité des matériaux utilisés (p. ex. marquage CE, présence d'endotoxines, etc.).

Réceptier secondaire

- Description (avec schéma de construction), spécifications, données d'intégrité et études de faisabilité.
- Conditions de stockage du produit fini (durée et température autorisées, conditions après l'ouverture du réceptier).
- Validation du transport.
- Conditions de transport.
- Traçabilité.

Stabilité (si applicable) :

- Résumé des études de stabilité et conclusions.
- Données de stabilité.
- Si le produit est destiné à une administration directe sans stockage, l'information relative à la stabilité « in-use », c'est-à-dire la stabilité dans le dispositif d'administration, p. ex. seringue ou ampoule, doit être soumise.

Annexes au module 3

- Plan des locaux, y compris des équipements (p. ex. diagramme du ou des procédés de fabrication, flux du personnel et du matériel détaillés).
- Informations (p. ex. certificats d'innocuité, processus de nettoyage et de décontamination, résultats d'études sur la sécurité virale des matériaux biologiques) relatives à la prévention / au contrôle de substances contaminées non virales [p. ex. bactéries, mycoplasmes] et/ou virales).
- Informations concernant les composants non cellulaires utilisés (p. ex. matrices biologiques ou inertes, matériaux de support ou dispositifs médicaux).

5.5 Exigences relatives au module 4

En principe, les données relatives aux sections Pharmacodynamie primaire et secondaire, Pharmacologie de sécurité, Pharmacocinétique et Toxicologie doivent être soumises. Les études concernant la pharmacologie de sécurité et la toxicologie doivent être réalisées dans le respect des BPL. Tous les écarts par rapport aux tests précliniques standard mentionnés ci-dessus doivent être justifiés. L'évaluation préclinique comprend non seulement les composants de substance active, mais aussi les excipients critiques et les impuretés liées à la fabrication. Le produit utilisé pour l'évaluation doit être identique au produit revendiqué ou comparable, quant à la fabrication, au produit utilisé dans les études cliniques et faisant l'objet de la demande d'autorisation. Toutes les clarifications précliniques doivent être réalisées dans des modèles animaux pertinents et le choix des modèles animaux doit être justifié. Les dosages cliniquement pertinents, les voies d'administration, les schémas thérapeutiques et la durée de traitement doivent être pris en compte dans les études précliniques. Les études réalisées doivent comporter suffisamment d'informations pour que l'on puisse procéder à une évaluation concluante des risques liés à l'utilisation chez l'être humain. Lors de la planification des études précliniques, les directives correspondantes de l'ICH ainsi que les lignes directrices de l'EMA et/ou de la FDA doivent être prises en compte. Les différentes études doivent toutes être soumises sous la forme de rapports individuels. Les données bibliographiques citées doivent toutes être soumises par voie électronique sous la forme de fichiers PDF.

Pharmacodynamie :

- Les études de pharmacodynamie doivent démontrer la validité du raisonnement scientifique et l'efficacité du produit (« proof-of-principle », « proof-of-concept »). Outre les études in vivo et/ou in vitro sur l'efficacité, il convient également d'étudier les interactions pharmacodynamiques des cellules transplantées avec le tissu environnant et les éléments non cellulaires (au sens d'interactions pharmacologiques secondaires). Les études pharmacodynamiques doivent également servir de base à la détermination de la dose initiale dans les études cliniques, du schéma thérapeutique prévu et de la durée du traitement.

Pharmacologie de sécurité :

- Selon le type de produit considéré, il est nécessaire d'étudier les effets sur le système nerveux central, sur le système cardiovasculaire ou sur le système respiratoire (au cas par cas, « case-by-case »). Si les cellules transplantées sécrètent des substances actives (p. ex. facteurs de croissance, hormones), des études ciblées visant à déterminer les effets de pharmacologie de sécurité de ces substances doivent être menées. Les clarifications pharmacologiques de sécurité peuvent également être réalisées dans le cadre des études sur la toxicologie. La non-réalisation d'études précliniques pharmacologiques de sécurité doit faire l'objet d'une justification spécifique au produit.

Pharmacocinétique :

- Des études ADME réglementaires conventionnelles ne sont pas exigées. Les investigations pharmacocinétiques relatives à un transplant standardisé doivent cependant inclure des études in vivo sur la biodistribution, la migration et la viabilité des cellules. Il est par ailleurs nécessaire de soumettre des données sur la viabilité des cellules, la prolifération, le degré de différenciation et la durée de fonctionnalité. Les études doivent être effectuées avec des voies d'administration cliniquement pertinentes et à des dosages présentant des marges de sécurité suffisantes compte tenu des doses cliniquement pertinentes. La non-réalisation d'études précliniques relatives à la pharmacocinétique doit faire l'objet d'une justification spécifique au produit.

Toxicologie :

- Des études conformes aux BPL sont exigées pour l'évaluation toxicologique. La réalisation d'études toxicologiques dépend du type de produit concerné (« case-by-case ») et doit être axée sur l'utilisation clinique. L'évaluation de la toxicologie dans des modèles animaux pertinents doit être effectuée avec un produit identique à celui annoncé ou avec un produit comparable pour ce qui est des composants cellulaires et non cellulaires et du procédé de fabrication. La comparabilité doit être démontrée. Les effets au niveau local (p. ex. inflammations, effets entraînés par les substances sécrétées), les effets systémiques sur le système immunitaire (p. ex. déclenchement d'une auto-immunité) et les effets toxicologiques à long terme (au niveau local et systémique) doivent être évalués. Selon le produit et le champ d'application, des études concernant le potentiel de transformation des cellules (tumorigénicité) doivent également être soumises. La durée des études toxicologiques doit être justifiée et dépend notamment du site où la substance déploie ses effets et de la durée de ces derniers. Selon le type de produit, l'indication et la population cible, des études concernant la toxicité pour la reproduction et le développement doivent être réalisées sur la base des risques. Cela concerne en particulier les produits viraux aptes à la réplication. La non-réalisation d'études précliniques relatives à la toxicité doit faire l'objet d'une justification spécifique au produit.

5.6 Exigences relatives au module 5

Les documents cliniques doivent être rassemblés conformément aux art. 5 et 6 de l'ordonnance sur les exigences relatives aux ME (OEMéd)³.

Des données concernant les points suivants doivent être soumises :

Pharmacodynamie / pharmacocinétique :

- Les propriétés pharmacodynamiques doivent être connues et doivent pouvoir être démontrées par des méthodes appropriées selon la fonction prévue dans le corps. La preuve concernant la « proof-of-principle » peut se baser sur des études non cliniques ou des expériences cliniques antérieures avec la préparation.
- Il est également demandé de fournir des renseignements sur le mécanisme d'action (p. ex. immunologie, compensation d'un déficit de cellules, colonisation d'un tissu).
- En règle générale, des informations sur la prolifération / différenciation, la biodistribution ou la migration des cellules et leur fonctionnalité pendant la durée de vie escomptée doivent être présentées. En l'absence de soumission d'études conventionnelles sur la pharmacocinétique (études ADME), une justification correspondante doit être jointe.

Études de détermination de la dose :

- Le dosage choisi doit être en corrélation avec la puissance (« potency ») du produit. Le dosage revendiqué pour une indication correspondante doit être basé sur des études non cliniques ainsi que sur des résultats relatifs à la qualité et représenter le dosage efficace minimal, le dosage optimal ainsi que le dosage maximal sûr concernant les différentes utilisations dans tout l'environnement thérapeutique.

Efficacité clinique :

- Les données cliniques doivent être recueillies dans le cadre d'études conformes aux BPC et démontrer l'efficacité dans l'indication et le dosage revendiqués. À cet égard, les alternatives thérapeutiques déjà existantes dans la même indication doivent être prises en compte.
- Lors de l'analyse de l'efficacité, tout l'environnement thérapeutique doit être évalué et pris en compte (p. ex. interventions chirurgicales ou autres traitements concomitants de type médicamenteux et non médicamenteux).
- La préparation à l'étude doit être fabriquée selon le même procédé que le produit revendiqué. Les analyses statistiques des données et des expériences recueillies pendant les études cliniques sont indispensables pour l'évaluation globale de l'efficacité et de la sécurité. Pour pouvoir démontrer l'efficacité et la sécurité pour les produits ayant un effet à long terme, un suivi doit être planifié sur une période suffisamment longue.

Sécurité :

- Une analyse des risques basée sur les données cliniques doit être soumise. Afin de pouvoir définir le profil de sécurité de la préparation, il est nécessaire de tenir compte de toutes les données sur la qualité et sur les aspects non cliniques, des données cliniques recueillies jusque-là avec la préparation et des informations se rapportant à une préparation comparable. Tous les facteurs de risque possibles doivent être pris en considération. Il convient ainsi d'évaluer du point de vue non clinique, par exemple, le risque d'immunogénicité ou de tumorigénèse du fait d'une transformation néoplasique des cellules hôtes et des cellules du produit (évaluation au cas par cas).
- Il est par ailleurs nécessaire de tenir compte du risque qui existe pendant toute l'utilisation de la préparation (p. ex. pendant les interventions chirurgicales) et de l'importance d'autres traitements. Un profil de risque selon le niveau de manipulation (« *level of manipulation* ») des cellules doit être

³ RS 812.212.22

établi. Enfin, les effets potentiellement négatifs, tels que les possibles conséquences d'une grande concentration de cellules sur une petite surface, d'une occlusion vasculaire ou d'une sécrétion de substances pharmacologiquement actives doivent également être considérés.

Effet à long terme :

- Les effets à long terme, la survie du transplant dans le tissu hôte, les interactions entre les cellules transplantées et le tissu environnant, l'adhérence de la préparation au tissu sous-jacent, la migration des cellules ou la dislocation sont autant de paramètres importants pour l'efficacité et la sécurité et doivent être dûment pris en compte et présentés au travers de méthodes appropriées. Les exigences spécifiques dépendent de la préparation considérée et doivent être évaluées au cas par cas (« case-by-case »).
- Pour les produits qui contiennent une matrice (dispositif médical), il convient de respecter les exigences applicables aux dispositifs médicaux. Les caractéristiques, la performance, la biocompatibilité et les interactions avec les cellules du tissu hôte ou avec les cellules de la préparation doivent être décrites.

Plan de pharmacovigilance :

- La publication « Directive ICH et Pharmacovigilance Planning (E2E) : mise en œuvre en Suisse » parue dans le Journal Swissmedic (05/2006) doit être prise en considération. Le plan de pharmacovigilance et la Safety Specification peuvent être soit soumis sous forme de documents indépendants, soit intégrés dans le CTD. Un document distinct est préférable.

Documents à soumettre après délivrance de l'autorisation :

PSUR : après délivrance de l'autorisation, des Periodic Safety Update Reports (PSUR) doivent être soumis chaque année. Pour de plus amples informations à ce sujet, nous vous renvoyons aux explications données dans le document MU103_10_002f_WL Guide complémentaire Envoi des informations PSUR/PBRER HMV4, qui est disponible sur notre site Internet, à la rubrique Médicaments à usage humain > Surveillance du marché > Risk Management. En cas de questions, veuillez appeler le numéro de téléphone suivant : +41 (0)58 462 02 43.

Le PSUR doit être envoyé à l'adresse suivante :

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

Biovigilance :

Un système de surveillance des patients avec un plan de mesures correspondant doit être établi. Étant donné qu'il s'agit en l'occurrence de nouveaux produits dont on ne connaît pas tous les risques, tous les effets indésirables doivent être déclarés à Swissmedic, et non uniquement les effets indésirables graves. Cela inclut, entre autres, les événements qui sont survenus lors du prélèvement, de l'administration et de la fabrication des produits. Pour les produits qui contiennent des OGM, il convient aussi de déclarer la libération accidentelle du produit dans l'environnement ou le transfert à d'autres êtres humains ou à des animaux. De plus amples informations sur les déclarations relatives à des TrSt/TG/OGM sont disponibles à l'adresse www.swissmedic.ch.

5.7 Émoluments:

Les émoluments sont fixés en vertu de l'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur ses émoluments (OE-Swissmedic ; RS 812.214.5).

Suivi des modifications

Version	Description de changement	sig
1.0	Processus Transfer ATM dans le domaine des autorisations Attribution d'un nouveau numéro d'identification Adaptations formelles, nouvelle mise en page	dei