

Sommaire

1	Terminologie, définitions, abréviations	1
1.1	Définitions.....	1
1.1.1	Antidotes importants et rarement utilisés	1
1.1.2	Abréviations.....	2
2	Introduction et objet.....	2
3	Champ d'application	3
4	Bases légales.....	3
5	Émoluments.....	3
6	Principes d'examen des demandes	3
6.1	Reconnaissance du statut « <i>well established use</i> » pour les antidotes importants et rarement utilisés	3
6.2	Catégorie de remise	4
7	Exigences relatives aux documents à fournir	4
7.1	Documents administratifs (module 1).....	4
7.2	Quality Overall Summary (module 2, section 2.3).....	4
7.3	Documentation analytique, chimique et pharmaceutique (module 3)	4
7.3.1	Qualité du principe actif	4
7.3.2	Qualité du produit fini.....	5
8	Conditions.....	5
8.1	Généralités	5
8.2	Pharmacovigilance	5

Suivi des modifications

Version	Valable et définitif à partir du	Description, remarques (rédigées par l'auteur)	Paraphe de l'auteur
1.1	01.03.2021	Ajustements formels de l'en-tête et du pied de page Aucun changement au contenu de la version précédente.	dei
1.0	01.01.2019	Mise en œuvre de l'OPTh4	stb

1 Terminologie, définitions, abréviations

1.1 Définitions

1.1.1 Antidotes importants et rarement utilisés

Sont considérés comme des antidotes importants et rarement utilisés des préparations destinées à traiter des intoxications et

- dont la substance et le dosage sont stipulés dans les listes de tox info suisse (autrefois CSIT: Centre suisse d'information toxicologique) et de la PA,
- qui sont destinées à un usage tel que prévu dans les documents des institutions citées au point a) qui précède (p. ex. indications, posologies) et

- c) qui ne touchent en Suisse pas plus de cinq personnes par an sur 10 000 habitants ou dont l'utilisation est prévue en cas de situations de crise (p. ex. conflit armé, attentat, accident nucléaire).

Ces trois critères (a à c) doivent être remplis de manière cumulative pour qu'un médicament soit considéré comme un antidote important et rarement utilisé.

1.1.2 Abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
AW	Instruction (<i>Anweisung</i>)
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CEP	<i>Certificate of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia</i>
CTD	<i>Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
DMF	<i>Drug Master File</i>
EDQM	Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (<i>European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare</i>)
EI	Effet indésirable
GMP	<i>Good Manufacturing Practice</i>
LPTH	Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques, RS 812.21)
NAS	Nouveau principe actif (<i>New Active Substance</i>)
NTA	<i>Notice to Applicants</i>
OASMéd	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 22 juin 2006 sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments sur annonce (RS 812.212.23)
OEMéd	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 9 novembre 2001 sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments, RS 812.212.22)
OE-Swissmedic	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 14 septembre 2018 sur ses émoluments (RS 812.214.5)
OFSP	Office fédéral de la santé publique
PA	Pharmacie de l'Armée de la Confédération suisse
Ph. Eur.	Pharmacopée européenne
PMS	<i>Post Marketing Surveillance</i>
GSASA	Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux

2 Introduction et objet

Les présentes instructions décrivent les conditions préalables à satisfaire pour bénéficier d'exigences simplifiées lors du dépôt d'une demande d'autorisation pour des antidotes importants et rarement utilisés et définissent ces exigences. Ce guide complémentaire est destiné aux organes officiels et n'établit ni droit ni obligation pour les particuliers. Pour Swissmedic, ce document sert avant tout d'outil d'aide à l'application conforme aux principes d'égalité juridique des dispositions légales régissant l'autorisation d'antidotes rarement utilisés. Pour les particuliers, il fait office de présentation transparente des exigences imposées par Swissmedic et que les requérants doivent satisfaire pour garantir un traitement rapide et efficace des demandes d'autorisation correspondantes.

L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) publie annuellement dans son Bulletin une liste d'assortiments d'antidotes à l'usage des pharmacies publiques, des hôpitaux et des centres régionaux d'antidotes, établie et mise à jour par le groupe de travail « Antidotes » de tox info suisse et de l'Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA). En outre, la Pharmacie de l'Armée (PA) dispose d'un assortiment d'antidotes nécessaires en cas de crise. De nombreux antidotes importants et rarement utilisés ne bénéficient pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Suisse. Afin de garantir l'approvisionnement permanent et économique de la Suisse avec ces médicaments, Swissmedic a décidé d'assouplir les exigences en matière d'autorisation de ces préparations.

3 Champ d'application

Les présentes instructions s'appliquent à l'autorisation d'antidotes importants et rarement utilisés (cf. chiffre 1.1.1) et aux extensions de ces autorisations.

Si leur disponibilité en Suisse ne peut être garantie que de cette manière, Swissmedic peut appliquer ces directives également à des antidotes importants plus fréquemment utilisés, mais dont l'approvisionnement est problématique, tels que les antidotes non spécifiques comme le charbon actif et les préparations commercialement non rentables.

Ces instructions ne s'appliquent pas aux antidotes d'utilisation courante (p. ex. naloxone, flumazénil) ou aux antidotes rarement utilisés, mais ne figurant pas dans les listes de tox info suisse ou de la PA ou dont les recommandations d'utilisation divergent des listes précitées (p. ex. pour d'autres indications). En pareils cas, la procédure d'autorisation standard s'appuyant sur une documentation technique, préclinique et clinique adéquate s'applique. Une autorisation simplifiée sur la base d'une documentation bibliographique adéquate reste réservée.

4 Bases légales

La procédure simplifiée d'autorisation des antidotes importants et rarement utilisés découle en particulier des bases juridiques suivantes :

Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques, LPT_h) :

- Art. 10 Conditions liées à l'autorisation de mise sur le marché
- Art. 14 Procédures simplifiées d'autorisation de mise sur le marché

Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 9 novembre 2001 sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments, OEMéd) :

- Art. 3 Documentation sur les essais analytiques, chimiques et pharmaceutiques
- Art. 12 Textes et données devant figurer sur les récipients et le matériel d'emballage

Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 22 juin 2006 sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments sur annonce (OASMéd) :

- Art. 27a Produits radiopharmaceutiques et antidotes dont l'usage médical est bien établi

5 Émoluments

L'exemption d'émoluments pour les antidotes importants et rarement utilisés sert un intérêt public prépondérant. Par conséquent, Swissmedic renonce à la perception d'émoluments pour les demandes relatives à ces antidotes en application de l'article 12 de l'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur ses émoluments (OE-Swissmedic).

6 Principes d'examen des demandes

6.1 Reconnaissance du statut « *well established use* » pour les antidotes importants et rarement utilisés

Conformément à l'article 27a OASMéd, les antidotes contenant un principe actif qui n'entre pas dans la composition d'un médicament qui est ou qui a été autorisé par Swissmedic peuvent bénéficier d'une procédure simplifiée d'autorisation si le principe actif du médicament est, pour l'indication et le mode d'administration revendiqués, utilisé depuis au moins dix ans et s'il présente une efficacité et un niveau de sécurité reconnus de manière générale sur la base de l'expérience d'utilisation recueillie (art. 27a, al. 1, let. a OASMéd) ou si la préparation est ou a été autorisée dans l'indication et le mode d'administration revendiqués dans un pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent, ou si elle a fait l'objet d'une autorisation de l'autorité étrangère compétente ou de Swissmedic pour le traitement de patients donnés (art. 27a, al. 1, let. b OASMéd). Les antidotes qui doivent être introduits dans l'assortiment de la Pharmacie de l'armée peuvent bénéficier d'une procédure simplifiée d'autorisation si la condition visée à l'art. 1 al. 1, let. a OASMéd, est satisfaite (art. 27a, al. 2 OASMéd).

Pour les antidotes rarement utilisés, qui remplissent les critères de la liste de tox info suisse resp. de la PA, Swissmedic renonce à la soumission d'une documentation préclinique et clinique, même sous forme bibliographique.

La demande d'autorisation se fonde sur une documentation complète de la qualité. Par contre, il est primordial de compenser le manque d'études précliniques et cliniques par différentes conditions (cf. point 8) qui concourent à une surveillance renforcée des effets indésirables dans le cadre d'une documentation adéquate des cas d'intoxication.

6.2 Catégorie de remise

Ces préparations sont en principe classées dans la catégorie de remise A. Lors de leur remise et de leur utilisation, il convient d'inscrire sur l'emballage une mention particulière (« ANTIDOTE : uniquement en cas d'urgence et sous supervision d'un médecin compétent. L'indication est posée par le prescripteur »). Par ailleurs, la remise et l'utilisation de ces produits doivent être restreintes à des situations clairement définies, sous la supervision de médecins dûment formés.

Dans des situations exceptionnelles justifiées, les antidotes peuvent être classés dans la catégorie de remise D, notamment lorsque ce changement de catégorie de remise est le seul moyen d'assurer l'approvisionnement rapide nécessaire et que la sécurité d'utilisation est garantie. Cela vaut par exemple pour les antidotes non spécifiques tels que le charbon actif.

7 Exigences relatives aux documents à fournir

7.1 Documents administratifs (module 1)

Les exigences formelles générales applicables aux documents de la demande ainsi que les exigences formelles relatives au module 1 et à la lettre d'accompagnement sont définies dans le Guide complémentaire *Exigences formelles HMV4* et le tableau correspondant intitulé *Liste des documents à soumettre HMV4*.

7.2 Quality Overall Summary (module 2, section 2.3)

Une récapitulation de toutes les données du module 3 doit être incluse.

7.3 Documentation analytique, chimique et pharmaceutique (module 3)

7.3.1 Qualité du principe actif

Il convient de fournir une documentation complète sur la qualité (module 3.2.S complet ou *Drug Master File* [DMF] avec *Letter of Access* correspondante, ou bien un *Certificate of Suitability* [CEP] de l'EDQM, si disponible), ainsi qu'un certificat BPF (GMP) de l'entreprise productrice.

Les principes actifs doivent respecter les exigences de la pharmacopée, en particulier celles de la monographie générale 2034 de la Ph. Eur. « Substances pour usage pharmaceutique » (voir art. 8 LPh). Les exceptions prévues à l'alinéa 4 demeurent réservées.

Un principe actif qui n'est pas utilisé usuellement comme substance pharmaceutique peut exceptionnellement être utilisé dans une qualité non pharmaceutique. Ce principe actif doit être utilisé dans la forme la plus pure commercialement disponible. La documentation à fournir comprend au moins les spécifications d'analyse, une brève description des principales méthodes d'analyse (p. ex. identification et dosage), le certificat d'analyse d'au moins un lot représentatif avec des résultats d'analyse quantitatifs, une brève description du procédé de fabrication ainsi qu'une évaluation des possibles impuretés critiques. En cas de doute quant à la sécurité, par exemple à cause d'impuretés potentiellement critiques, des données toxicologiques doivent également être fournies.

S'il n'est pas possible d'obtenir une preuve de conformité aux règles des bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour un principe actif parce que ce dernier est fabriqué pour des produits classés comme denrées alimentaires ou cosmétiques, par exemple, ou en tant qu'excipient et non en tant que principe actif pharmaceutique pour des médicaments, le responsable technique du requérant doit en outre analyser la fabrication du principe actif « pharma-atypique » afin de déterminer dans quelle mesure les règles des BPF sont respectées. C'est sur la base de cette analyse que sera précisé le risque que présente l'absence de preuve de conformité aux BPF. Cette évaluation axée sur le risque

doit être signée et datée par le responsable technique du requérant (cf. Aide-mémoire *Conformité aux BPF des fabricants étrangers de principes actifs et/ou de médicaments prêts à l'emploi*).

7.3.2 Qualité du produit fini

La fabrication du produit fini (y compris le contrôle de qualité) doit répondre aux règles des BPF (voir art. 7 LPT^h). Les prescriptions pertinentes de la pharmacopée (p. ex. les monographies concernant les formes pharmaceutiques) doivent être prises en compte (voir art. 8 LPT^h). Les divergences éventuelles doivent être justifiées.

8 Conditions

8.1 Généralités

L'absence de résultats d'études précliniques et cliniques au moment de la délivrance de l'AMM à l'antidote doit être compensée par une surveillance intensive des effets indésirables survenus après chaque administration d'antidote et par une documentation correspondante des cas d'intoxication.

8.2 Pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation doit s'assurer que

- a) un exemplaire du formulaire de pharmacovigilance accompagne chaque boîte d'antidote et
- b) il est demandé aux points de remise de déclarer au tox info suisse, à chaque fois qu'un antidote est remis, quel produit a été remis et à qui.

Les exigences ci-dessus ne s'appliquent pas aux antidotes universels (p. ex. charbon actif).