

Guide complémentaire

Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif

Numéro d'identification : ZL101_00_005

Version : 2.0

Date de validité : 01.09.2024

Sommaire

Guide complémentaire	1
1 Terminologie, définitions, abréviations	3
1.1 Terminologie et définitions	3
1.1.1 Médicament contenant un nouveau principe actif	3
1.1.2 Associations médicamenteuses fixes	4
1.2 Abréviations.....	4
2 Introduction	5
2.1 Bases légales	5
3 Objet	6
4 Champ d'application	6
5 Description	7
5.1 Exigences générales et principes généraux d'examen des demandes	7
5.1.1 Principes généraux.....	7
5.1.1.1 Exigences relatives aux preuves scientifiques utilisées	7
5.1.1.2 Exigences relatives aux essais effectués avec le médicament dans des groupes d'âge particuliers	7
5.1.1.3 Nouvelles données obtenues pendant la procédure de demande.....	8
5.1.1.4 Exigences relatives à l'information sur le médicament.....	8
5.1.1.5 Exigences postérieures à la délivrance de l'autorisation	8
5.1.2 Demandes d'autorisation pour des médicaments contenant un nouveau principe actif.....	8
5.1.3 Demandes d'autorisation pour des associations médicamenteuses fixes	8
5.1.4 Exclusivité des données	9
5.1.5 Délais	9
5.1.6 Émoluments	9
5.2 Exigences relatives aux documents à fournir.....	9
5.2.1 Documents administratifs (module 1).....	9
5.2.1.1 Évaluation de l'impact environnemental (Environmental Risk Assessment) (ERA, module 1.6)	10
5.2.2 Aperçus et résumés (module 2).....	10
5.2.2.1 Résumé général de la qualité (Quality Overall Summary) (module 2.3).....	10
5.2.2.2 Aperçu non clinique (Nonclinical Overview) (module 2.4)	10
5.2.2.3 Aperçu clinique (Clinical Overview) (module 2.5).....	10
5.2.2.4 Résumé non clinique (Nonclinical Summary) (module 2.6).....	10

5.2.2.5	Résumé clinique (Clinical Summary) (module 2.7)	10
5.2.3	Qualité (module 3)	11
5.2.3.1	Généralités	11
5.2.3.2	Documentation sur la qualité du principe actif (module 3.2.S).....	11
5.2.3.3	Documentation de données qualitatives en lien avec des préparations testées dans des études toxicologiques et cliniques	11
5.2.3.4	Adventitious Agents Safety Evaluation (chapitre 3.2.A.2)	12
5.2.4	Documentation non clinique (module 4).....	12
5.2.5	Documentation clinique (module 5).....	12
5.3	Autres directives applicables à l'examen des demandes	12
5.3.1	Principe	12
5.3.2	Directives internationales générales	13
5.3.3	Directives relatives à la qualité	13
5.3.4	Directives non cliniques	13
5.3.5	Directives cliniques.....	14
5.4	Présentation synthétique des exigences.....	14
5.4.1	Exigences relatives aux modules 2 à 5.....	14
5.4.1.1	Exigences applicables à toute demande d'autorisation d'un médicament contenant un nouveau principe actif (NAS)	14
5.4.1.2	Exigences applicables à toute demande de nouvelle association médicamenteuse fixe....	14

1 Terminologie, définitions, abréviations

1.1 Terminologie et définitions

1.1.1 Médicament contenant un nouveau principe actif

Le terme « nouveau principe actif » (*New Active Substance*, NAS) désigne un principe actif chimique, biologique, biotechnologique ou radiopharmaceutique¹ qui n'est contenu dans aucun médicament qui est ou qui a été autorisé par Swissmedic dans le cadre d'une procédure ordinaire selon l'art. 11 LPTh (art. 4, al. 1, let. h LPTh).

En l'occurrence, il peut s'agir de :

- Une nouvelle substance chimique, y compris un isomère, une association d'isomères, un complexe, un dérivé d'un groupe fonctionnel ou un sel de cette substance, qui est déjà autorisée en Suisse en tant que médicament, mais dont les propriétés en termes d'efficacité et de sécurité sont différentes de celles de la substance chimique initialement autorisée

¹ Voir le Guide complémentaire *Autorisation d'un produit radiopharmaceutique*

- Une nouvelle substance issue de matières premières biologiques² qui se différencie, au niveau des matières premières utilisées pour la fabrication ou bien du procédé de fabrication, de substances déjà autorisées en Suisse en tant que médicaments et dont les propriétés en termes d'efficacité et/ou de sécurité sont elles aussi différentes
- Une nouvelle substance biotechnologique³ qui se différencie par sa structure moléculaire (y compris modifications chimiques, telles que la pégylation ou la glycosylation), par la matière première servant à sa fabrication (p. ex. nouveau plasmide ou nouvelle lignée cellulaire) ou par le procédé de fabrication de substances déjà autorisées en Suisse en tant que médicaments et dont les propriétés en termes d'efficacité et/ou de sécurité sont elles aussi différentes.

1.1.2 Associations médicamenteuses fixes

Il s'agit de médicaments contenant plusieurs principes actifs nouveaux ou de préparations constituées de médicaments contenant des principes actifs connus associés à des principes actifs nouveaux et qui sont utilisées en tant qu'associations fixes. Les exigences auxquelles elles sont soumises sont énoncées au chapitre 6.1.3 ainsi qu'au chapitre 5.4.1.2. En revanche, c'est le Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un principe actif connu* qui s'applique aux associations médicamenteuses fixes qui ne contiennent que des principes actifs connus.

1.2 Abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMF	Active Substance Master File
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
BPC	Bonnes pratiques cliniques (Good Clinical Practice, GCP)
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire (Good Laboratory Practice, GLP)
CEP	Certificate of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia (certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain) de l'EMA
CTD	Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (document technique commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain)
DCI	Dénomination commune internationale
DMF	Drug Master File
eCTD	Common Technical Document sur support électronique
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
ERA	Environmental Risk Assessment (évaluation de l'impact environnemental)
EST	Encéphalopathie spongiforme transmissible
FDA	Food and Drug Administration
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de produits pharmaceutiques à usage humain)

² Substance issue de matières premières biologiques, telles que des micro-organismes, des organes ou des tissus d'origine végétale ou animale, des cellules ou des liquides biologiques d'origine humaine ou animale, dont le sang ou le plasma, ou des substrats cellulaires biotechnologiques, que ces derniers soient recombinants ou aient été produits par un autre procédé, y compris des cellules souches (au sens de l'art. 2, al. 1, let. d OASMéd).

³ Par « substance biotechnologique », on entend toute substance obtenue à partir de cellules cultivées dans des banques cellulaires et à l'aide de technologies ou de procédés recombinants (au sens de l'art. 2, al. 1, let. e OASMéd).

INN	International Nonproprietary Name
IT	Index Therapeuticus
LPTH	Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPTH; RS 812.21)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NAS	New Active Substance (nouveau principe actif)
NO(A)EL	No Observed (Adverse) Effect Level (niveau d'absence d'effets (secondaires) observés)
OASMéd	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 22 juin 2006 sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments fondée sur une déclaration (OASMéd; RS 812.212.23)
OBPL	Ordonnance du 18 mai 2005 sur les bonnes pratiques de laboratoire (RS 813.112.1)
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, OEMéd; RS 812.212.22)
OGM	Organisme génétiquement modifié
OMéd	Ordonnance du 21 septembre 2018 sur les médicaments (OMéd; RS 812.212.21)
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PAC	Médicaments contenant un principe actif connu
PD	Pharmacodynamie
PDP	Plan de développement pédiatrique
PIP	Plan d'investigation pédiatrique
PK	Pharmacocinétique
PSUR	Periodic Safety Update Report
PVP	Pharmacovigilance Plan (Plan de pharmacovigilance)
RMP	Risk Management Plan (plan de gestion des risques)
SEND	Standard for Exchange of Nonclinical Data

2 Introduction

Le présent guide complémentaire décrit les exigences s'appliquant à la documentation à joindre aux demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain contenant de nouveaux principes actifs. Ce guide complémentaire s'adresse aux organes administratifs et ne fixe donc pas directement de droits et d'obligations pour les particuliers.

2.1 Bases légales

La procédure d'autorisation des médicaments contenant de nouveaux principes actifs repose notamment sur les bases légales suivantes :

LPTH

- Art. 9 Autorisation de mise sur le marché
- Art. 10 Conditions liées à l'autorisation de mise sur le marché
- Art. 11 Demande d'autorisation de mise sur le marché
- Art. 14 Médicaments importants pour des maladies rares (al. 1, let. f)

OMéd

Art. 7 Procédure rapide d'autorisation de mise sur le marché

OEMéd

Art. 2 Conditions générales

Art. 3 Documentation sur les essais analytiques, chimiques et pharmaceutiques

Art. 4 Documentation sur les essais pharmacologiques et toxicologiques

Art. 5 Documentation sur les essais cliniques

Art. 6 Exigences particulières pour les associations médicamenteuses fixes

3 Objet

Pour Swissmedic, ce guide complémentaire servira avant tout d'outil pour appliquer de manière uniforme et selon le principe d'égalité de traitement les dispositions légales concernant l'autorisation. Pour les tiers, cette publication vise à présenter de manière transparente les exigences à satisfaire conformément à la pratique de Swissmedic. Elle a en outre pour objet de décrire les exigences appliquées en Suisse à l'autorisation de médicaments à usage humain contenant de nouveaux principes actifs.

4 Champ d'application

Le présent guide complémentaire s'applique à l'autorisation des médicaments à usage humain contenant de nouveaux principes actifs au sens des art. 9, 10 et 11 LPT_h ainsi qu'aux médicaments importants pour des maladies rares au sens de l'art. 14, al. 1, let. f LPT_h.

Le présent guide complémentaire s'applique en outre, dans la mesure où il est pertinent, aux excipients non encore autorisés en Suisse.

Pour les produits radiopharmaceutiques, il convient de surcroît de tenir compte des prescriptions du Guide complémentaire *Autorisation d'un produit radiopharmaceutique*.

Ce guide complémentaire ne vaut en revanche **pas** pour les médicaments qui peuvent bénéficier d'une procédure simplifiée d'autorisation en vertu de l'art. 14 LPT_h, ni pour le sang et les produits sanguins labiles, ni pour les extensions d'autorisations et les catégories de médicaments qui sont régies par l'un des Guides complémentaires spécifiques suivants :

- Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un principe actif connu*
- Guide complémentaire *Modifications et extensions d'autorisations*
- Guide complémentaire *Autorisation d'un antidote*
- Guide complémentaire *Autorisation d'une préparation à base d'allergène*
- Guide complémentaire *Autorisation d'un produit antivenin*
- Guide complémentaire *Autorisation de phytomédicaments*
- Guide complémentaire *Autorisation d'un gaz médicinal*
- Guide complémentaire *Autorisation d'un produit biosimilaire*
- Aide-mémoire *Exigences relatives aux documents d'autorisation pour les TrSt/TG/OGM*

5 Description

5.1 Exigences générales et principes généraux d'examen des demandes

5.1.1 Principes généraux

La demande d'autorisation pour un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif doit comprendre une documentation complète et exhaustive sur la qualité, les données précliniques et les données cliniques conformément aux art. 2, 3, 4 et 5 OEMéd. Elle doit permettre de démontrer que dans l'indication revendiquée et au vu du droit en vigueur et des normes scientifiques reconnues, le médicament est efficace et sûr et que son rapport bénéfice-risque est positif. Cette obligation vaut tant pour la procédure d'autorisation ordinaire que pour la procédure rapide d'autorisation.

Dans le cadre du présent guide complémentaire, Swissmedic se fonde, pour effectuer l'examen des documents d'autorisation, sur les connaissances scientifiques et techniques les plus récentes, qui sont décrites dans la version en vigueur de la pharmacopée, dans les directives (Guidelines) pertinentes de l'ICH, du Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) et de la FDA américaine ainsi que sur d'autres directives mentionnées ci-après.

Avant de déposer sa demande, le requérant peut demander des conseils scientifiques à Swissmedic, afin de clarifier d'éventuelles questions (voir à ce sujet le Guide complémentaire *Meeting entre requérants et collab. du secteur Mise sur le marché*). Une telle démarche ne préjuge cependant en rien des conclusions de l'évaluation du dossier qui sera faite par Swissmedic.

5.1.1.1 Exigences relatives aux preuves scientifiques utilisées

Si un requérant se réfère à des données scientifiques librement accessibles à titre de preuves, elles doivent d'une part se référer au médicament et à l'indication faisant l'objet de la demande et, d'autre part, être suffisamment détaillées pour permettre l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité.

5.1.1.2 Exigences relatives aux essais effectués avec le médicament dans des groupes d'âge particuliers

Plan d'investigation pédiatrique

Les demandes d'autorisation d'un médicament à usage humain avec mention de l'indication au sens de l'art. 11 LPTh et les demandes d'autorisation d'un médicament important pour des maladies rares (médicament orphelin) contenant au moins un nouveau principe actif requièrent la présentation de plans d'investigation pédiatrique au sens de l'art. 54a LPTh. Les exigences correspondantes sont fixées par le Guide complémentaire *Plan d'investigation pédiatrique*.

Données de patients âgés

Concernant les données de patients gériatriques exigées ou la transposabilité à la population gériatrique des données obtenues lors d'essais cliniques, il convient de se référer à la version en vigueur de la directive de l'ICH *Studies in Support of Special Populations Geriatrics E7*, reconnue par Swissmedic.

5.1.1.3 Nouvelles données obtenues pendant la procédure de demande

Les nouveaux aspects relatifs à l'efficacité et à la sécurité du médicament faisant l'objet de la demande doivent être envoyés spontanément et au fur et à mesure, et la demande doit être complétée en conséquence. Il ne doit toutefois pas s'agir d'une amélioration subséquente du dossier soumis (au sens d'une « *rolling submission* »). Ainsi, ne peuvent être versées ultérieurement à la partie Qualité que des données de stabilité à long terme ou des données de validation issues de la production.

Les données sur les essais cliniques qui n'étaient pas encore finalisées avant le dépôt de la demande alors que la fin de l'étude approchait ne sont pas considérées comme un envoi complémentaire au sens de « nouvelles données obtenues pendant le traitement de la demande ». Les envois de données supplémentaires qui imposent une réévaluation entraînent en règle générale un report de délai et, le cas échéant, une facturation du surcroît de travail occasionné (voir aussi à ce sujet le Guide complémentaire *Délais applicables aux demandes d'autorisation* ainsi que l'art. 5 OMéd).

5.1.1.4 Exigences relatives à l'information sur le médicament

Les exigences relatives à l'information sur le médicament sont décrites dans le Guide complémentaire *Exigences formelles* et dans le Guide complémentaire *Information sur le médicament pour les médicaments à usage humain*.

5.1.1.5 Exigences postérieures à la délivrance de l'autorisation

La décision d'autorisation d'un médicament contenant un nouveau principe actif est toujours assortie de l'obligation pour le titulaire de l'autorisation de remettre des rapports périodiques sur la sécurité (Periodic Safety Updates, PSUR). Pendant les quatre ans suivant la décision d'autorisation, le titulaire de l'autorisation est tenu de fournir, périodiquement et spontanément, des rapports sur la sécurité et le rapport bénéfice-risque du médicament (art. 60 OMéd).

5.1.2 Demandes d'autorisation pour des médicaments contenant un nouveau principe actif

Une demande d'autorisation pour un médicament contenant un nouveau principe actif (tel que décrit au chapitre 1.1.1) est déposée comme suit :

Il convient de remettre une documentation complète telle que décrite aux art. 2, 3, 4 et 5 OEMéd. Il n'est prévu de simplification par rapport à cette documentation complète que pour les demandes indiquées à l'art. 18 OASMéd.

Par ailleurs, concernant les exigences relatives à la documentation, nous vous renvoyons aux chapitres 5.2.2 ss. et au chapitre 5.4.1.1.

5.1.3 Demandes d'autorisation pour des associations médicamenteuses fixes

Les exigences ainsi que les documents requis pour des associations médicamenteuses sont décrits à l'art. 6 OEMéd. La justification à l'association médicamenteuse fixe doit être présentée, c'est-à-dire qu'elle doit être cliniquement pertinente. Outre la pharmacocinétique des différents principes actifs, il convient de fournir des données sur la pharmacocinétique dans l'association fixe. Par ailleurs,

l'efficacité et la sécurité de l'association médicamenteuse fixe doivent être démontrées par rapport à celles de ses différents composants.

D'une manière générale, ne sont pertinentes que les associations fixes dont la pharmacocinétique est comparable dans la population cible et dans les populations particulières. Il est conseillé d'étayer les études cliniques par des études expérimentales, comme cela est décrit pour les différents cas dans la directive M3 (R2) de l'ICH.

Une association médicamenteuse contenant un principe actif déjà autorisé et un nouveau principe actif est possible d'un point de vue clinique sans qu'il soit nécessaire qu'une monopréparation contenant le nouveau principe actif ait déjà été autorisée en tant que médicament contenant un nouveau principe actif. Une telle nouvelle association médicamenteuse est alors considérée, par rapport au nouveau principe actif, comme un médicament contenant un nouveau principe actif au sens du chapitre 5.1.2 du présent guide complémentaire. Concernant le(s) principe(s) actif(s) connu(s) de l'association médicamenteuse, il est possible de se référer à la documentation d'un médicament déjà autorisé, comme le prévoit le chapitre 5.4.1.2.

5.1.4 Exklusivité des données

Les documents envoyés par le premier requérant dans le cadre de la demande d'autorisation d'un médicament contenant un nouveau principe actif, et en particulier les données des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques, sont protégés et ne peuvent être utilisés par des tiers (exclusivité des données). L'octroi de l'exclusivité des données ainsi que les droits et devoirs y afférents sont régis par le Guide complémentaire *Exclusivité des données*.

5.1.5 Délais

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

5.1.6 Émoluments

Les émoluments s'appliquent en vertu de l'*ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur ses émoluments (OE-Swissmedic)*.

5.2 Exigences relatives aux documents à fournir

5.2.1 Documents administratifs (module 1)

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

5.2.1.1 Évaluation de l'impact environnemental (Environmental Risk Assessment) (ERA, module 1.6)

Toute demande d'autorisation de médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif doit être accompagnée d'un Environmental Risk Assessment (ERA) ou d'un argumentaire expliquant pourquoi il est concrètement possible d'y renoncer.

5.2.2 Aperçus et résumés (module 2)

5.2.2.1 Résumé général de la qualité (Quality Overall Summary) (module 2.3)

Un résumé et une évaluation critique de toutes les données importantes du module 3 doivent être fournis sous forme de Quality Summary. L'utilisation de tableaux synoptiques et de représentations graphiques pour illustrer les données essentielles est par ailleurs souhaitable.

5.2.2.2 Aperçu non clinique (Nonclinical Overview) (module 2.4)

Le *Nonclinical Overview* doit être remis sous forme de document séparé et contenir un résumé des données expérimentales et bibliographiques concernant la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et la toxicologie, conformément à la directive M4S de l'ICH, ainsi qu'une évaluation des risques. Une évaluation critique des données du médicament contenant un nouveau principe actif quant aux conséquences sur la sécurité des patients doit également être fournie. Pour ce faire, il convient de présenter sous forme d'un tableau récapitulatif les marges de sécurité entre les études expérimentales animales relatives à la sécurité (NO(A)EL) et l'exposition thérapeutique dans la pratique clinique.

Le statut du système d'assurance-qualité BPL doit être indiqué pour les études précliniques.

5.2.2.3 Aperçu clinique (Clinical Overview) (module 2.5)

Le *Clinical Overview* doit inclure un résumé des principales données sur l'efficacité et la sécurité qui permettent d'évaluer le médicament. L'efficacité et la sécurité ainsi que le rapport bénéfice-risque et l'importance médicale dans l'indication revendiquée et dans le groupe de patients cible doivent être évalués de manière aussi critique que détaillée au regard des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses existantes. L'utilisation de tableaux synoptiques et de représentations graphiques pour illustrer les données essentielles est par ailleurs souhaitable.

La méthodologie des études utilisées ainsi que leurs résultats doivent être évalués de manière critique et comparés aux résultats publiés dans la littérature scientifique.

5.2.2.4 Résumé non clinique (Nonclinical Summary) (module 2.6)

Un résumé non clinique *Written and Tabulated Summaries* (module 2.6) conforme aux exigences de la directive M4S de l'ICH doit être remis.

5.2.2.5 Résumé clinique (Clinical Summary) (module 2.7)

Un Clinical Summary (module 2.7) doit être présenté.

5.2.3 Qualité (module 3)

5.2.3.1 Généralités

La documentation sur la qualité pharmaceutique d'un médicament contenant un nouveau principe actif (module 3) doit être constituée et présentée conformément aux dispositions de l'art. 3 OEMéd. Les directives pertinentes de l'ICH, telles que *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q*, de même que d'autres directives et documents de référence mentionnés dans chapitre 6.3 doivent également être pris en considération.

Les différents dosages d'une même forme pharmaceutique seront groupés envoyés dans le même classeur.

5.2.3.2 Documentation sur la qualité du principe actif (module 3.2.S)

La documentation sur la qualité du principe actif ou des principes actifs s'il s'agit d'associations médicamenteuses fixes est décrite dans le module 3.2.S.

S'il y a plusieurs fabricants d'un même principe actif, le requérant est tenu de présenter une spécification commune consolidée du principe actif. Les paramètres d'analyse, spécifications ou méthodes propres à chaque fabricant doivent en outre être présentés et leur être clairement attribués (p. ex. solvant résiduel chez le fabricant X).

Drug Master File

S'il est fait référence à un Drug Master File (DMF) / Active Substance Master File (ASMF), il convient, pour les chapitres auxquels le requérant ne peut avoir accès, de renvoyer à la Restricted Part du Drug Master File du fabricant concerné.

Pour de plus amples informations sur l'utilisation d'un DMF/ASMF, il convient de tenir compte des prescriptions du Guide complémentaire *Exigences formelles* ainsi que de la *Guideline on Active Substance Master File Procedure, CPMP/QWP/227/02*.

Plasma Master File

Pour la fabrication de produits sanguins stables et/ou leur utilisation comme excipient, les informations concernant la sélection et le contrôle du plasma sanguin peuvent être documentées dans un Plasma Master File.

5.2.3.3 Documentation de données qualitatives en lien avec des préparations testées dans des études toxicologiques et cliniques

Les documents suivants doivent être remis :

- résultats synthétiques des données qualitatives de la préparation testée dans des essais toxicologiques, tels que composition, désignation du lot, teneur en impuretés avec mention, par exemple, du No Observed Effect Level (NOEL), No Observed Adverse Effect Level (NOAEL), Acceptable Daily Intake (ADI) et Threshold of Toxicological Concern (TTC) ;
- résultats synthétiques des données qualitatives de la préparation testée dans des essais cliniques, tels que composition, taille de lot, désignation du lot, teneur en principe actif ;
- présentations des profils de dissolution en lien avec des études sur la corrélation *in vitro* / *in vivo* ou sur la pharmacocinétique.

Ces données doivent être intégrées dans le module 3 (p. ex. au chapitre 3.2.S.4.5 Justification of Specification, 3.2.P.2 Pharmaceutical Development ou 3.2.P.5.6 Justification of Specification) avec référencement à leur localisation dans le module 2, 4 ou 5.

5.2.3.4 Adventitious Agents Safety Evaluation (chapitre 3.2.A.2)

Tous les documents sur la sécurité virale et l'évaluation des risques d'EST doivent être fournis au chapitre 3.2.A.2, pour autant qu'ils soient pertinents.

5.2.4 Documentation non clinique (module 4)

La documentation sur les essais pharmacologiques et toxicologiques d'un médicament contenant un nouveau principe actif (module 4) doit être constituée conformément à l'art. 4 OEMéd et doit correspondre à l'état actuel des connaissances scientifiques et techniques. La directive M4S de l'ICH s'applique à la présentation.

Les études doivent être menées conformément aux directives pertinentes de l'ICH et aux autres directives mentionnées au chapitre 6.4. Quant aux études sur la sécurité, elles doivent être réalisées dans le respect des BPL.

S'il est prévu de déposer la demande également auprès de la FDA, aux États-Unis, ou si cela a déjà été fait, les jeux de données SEND y afférents doivent être présentés conformément aux exigences en vigueur énoncées dans le *Data Standards Catalog* de la FDA.

5.2.5 Documentation clinique (module 5)

La documentation relative aux essais cliniques d'un médicament contenant un nouveau principe actif (module 5) doit être constituée conformément à l'art. 5 OEMéd. La présentation des données cliniques est décrite dans la directive de l'ICH *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Efficacy-M4E (Clinical Overview and Clinical Summary of Module 2, Module 5: Clinical Study Reports)*.

Les rapports sur les études cliniques effectuées (par le requérant) pour la demande doivent être rédigés conformément aux exigences de la directive *E3 Guideline Structure and Content of Clinical Study Reports* de l'ICH.

Les études doivent être réalisées dans le respect des directives des BPC. En outre, d'autres directives de l'ICH ainsi que celles mentionnées au chapitre 6.4 doivent être prises en compte.

Les travaux publiés (tirés à part) doivent en principe être joints séparément, avec les indications correspondantes dans le résumé et dans la documentation originale.

5.3 Autres directives applicables à l'examen des demandes

5.3.1 Principe

Dans le cadre du présent guide complémentaire, Swissmedic s'appuie pour examiner les demandes qui lui sont soumises sur la version en vigueur de la Pharmacopée et des directives (Guidelines) pertinentes de l'ICH, du Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) européen et de la FDA américaine ainsi que sur les autres directives mentionnées ci-après, qu'il considère comme représentatives de l'état actuel des connaissances scientifiques et techniques.

L'énumération suivante, qui est non exhaustive, donne un aperçu des directives et publications pertinentes (y compris des publications sur le site Internet de Swissmedic).

5.3.2 Directives internationales générales

- [Directives de l'ICH](#)

Et en particulier la directive suivante :

- Organisation of the [Common Technical Document](#) for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use

Et tout particulièrement les parties suivantes :

- The Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: M4
- The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q. Quality Overall Summary of Module 2, Module 3: Quality
- The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety - M4S. Non-Clinical Overview and Non-Clinical Summaries of Module 2, Organisation of Module 4
- The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Efficacy-M4E. Clinical Overview and Clinical Summary of Module 2, Module 5: Clinical Study Reports
- ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmacovigilance Planning E2E
- Pour tout envoi au format eCTD : [site Internet de Swissmedic eCTD](#)

5.3.3 Directives relatives à la qualité

Les directives énumérées ci-dessous ont trait à la forme et au contenu du module 2.3 et du module 3.

- [Les directives relatives à la qualité](#) sont listées dans le tableau synoptique de l'ICH :
- [Les directives relatives aux exigences](#) et sous-modules spécifiques sont recensées dans le tableau synoptique de l'EMA sur les Quality Guidelines.

Produit fini :

- Concernant les remarques relatives au stockage, voir le Journal Swissmedic 02/2009, p. 112)
- Instructions concernant la réduction du risque de transmission d'encéphalopathies spongiformes transmissibles d'origine animale par des médicaments à usage humain ou vétérinaire (voir le Guide complémentaire *Réduction du risque d'EST*).

5.3.4 Directives non cliniques

Les sources de textes juridiques et de directives indiquées ci-après sont mises en exergue en lien avec certains chapitres du présent guide complémentaire qui traitent des exigences fixées par le module 2.4 et le module 4. Les liens suivants présentent d'autres directives pertinentes sur des exigences et/ou sous-modules spécifiques :

- [ICH Safety Guidelines](#)
- [ICH Safety and Multidisciplinary Guidelines](#)
- [EMA Nonclinical Guidelines](#)
- [FDA Pharm / Tox Guidances](#)

5.3.5 Directives cliniques

Les listes synoptiques de l'ICH, de l'EMA ou de la FDA indiquées ci-dessous contiennent des directives cliniques sur des exigences et/ou sous-modules spécifiques. À partir de ces listes, il est possible d'accéder à différentes directives qui apporteront des réponses à de nombreuses questions.

- [ICH Efficacy ICH Multidisciplinary Guidelines](#)
- [ICH Multidisciplinary Guidelines](#)
- [EMA Clinical Efficacy and Safety Guidelines](#)
- [FDA Clinical Trials Guidance Documents](#)

5.4 Présentation synthétique des exigences

5.4.1 Exigences relatives aux modules 2 à 5

5.4.1.1 Exigences applicables à toute demande d'autorisation d'un médicament contenant un nouveau principe actif (NAS)

Exigences relatives à la partie Qualité

- Documentation complète : module 2.3 et module 3
- La remise de CEP ou de DMF est acceptée. Il convient de s'y référer dans le module 3.2.S.

Exigences relatives à la partie Préclinique

- Documentation complète Préclinique : modules 2.4, 2.6 et module 4.

Exigences relatives à la partie Clinique

- Documentation complète Clinique : modules 2.5, 2.7 et module 5.

5.4.1.2 Exigences applicables à toute demande de nouvelle association médicamenteuse fixe

Exigences relatives à la partie Qualité

- Documentation complète : module 2.3 et module 3
- La remise de CEP ou de DMF est acceptée. Il convient de s'y référer dans le module 3.2.S.

Exigences relatives à la partie Préclinique

- Selon le cas, il peut être recommandé de mener des études sur l'animal afin d'étayer les données cliniques, conformément à la directive M3(R2) de l'ICH.
- Si au moins un des principes actifs de l'association médicamenteuse n'a pas encore été autorisé par Swissmedic, il convient d'envoyer une documentation préclinique complète le concernant (voir le chapitre 5.1.3), conformément au chapitre 5.4.1.1 (Exigences applicables à toute demande d'autorisation d'un médicament contenant un nouveau principe actif).

Exigences relatives à la partie Clinique

- En règle générale, on part du principe que lorsqu'une demande d'autorisation est déposée pour une association médicamenteuse fixe, la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité de ses différents composants ont déjà été prouvées.
- En règle générale, les documents suivants doivent être remis :

Pharmacocinétique (chapitres 6.1.3.1 et 6.1.3.3)

- Études de bioéquivalence entre l'association médicamenteuse fixe et ses différents composants individuels.
Si la bioéquivalence ne peut être montrée, des données pharmacocinétiques complètes

(chapitre 6.1.3.3.1) doivent être présentées (le cas échéant, avec une étude sur l'effet de la nourriture sur la pharmacocinétique).

- Étude d'interactions entre les principes actifs.
- Si le médicament faisant l'objet de la demande d'autorisation ne correspond pas aux formulations utilisées dans les études cliniques, des études de bioéquivalence entre les formulations testées et celles annoncées en vue de leur commercialisation doivent être remises.

Pharmacodynamie (chapitre 6.1.3.4)

- En fonction de l'indication, des données supplémentaires sur la pharmacologie en rapport avec la sécurité peuvent être requises (en particulier si l'association entraîne de nouveaux risques).
- Selon le type des principes actifs composant l'association fixe et des indications demandées, il peut être nécessaire d'effectuer des études d'interactions pharmacodynamiques entre les deux substances.

Études d'efficacité et de sécurité (chapitre 6.1.3.5)

- Études de recherche de dose visant à répondre aux questions suivantes :
 - Si la bioéquivalence entre l'association fixe et ses différents composants est avérée : la dose d'un ou de plusieurs composants doit-elle être adaptée en raison d'effets pharmacodynamiques additifs ou multiplicatifs ?
 - En l'absence de bioéquivalence entre l'association fixe et ses différents composants : détermination de la dose adéquate, compte tenu de possibles interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques entre les composants.
- Essais portant sur l'efficacité et la sécurité, c'est-à-dire preuve de la supériorité de l'association par rapport à la monothérapie (y compris études spécifiques dont la nécessité découle de l'indication, p. ex. études à long terme, et compte tenu en particulier d'aspects liés à la sécurité qui pourraient devenir problématiques du fait de l'association, p. ex. en raison d'effets additifs).
- Si l'association fixe de principes actifs a déjà été validée dans la littérature scientifique médicale, il convient de joindre les références correspondantes (y compris d'éventuelles directives thérapeutiques).
- Le résumé dans le Clinical Overview doit présenter en particulier la justification de l'association médicamenteuse fixe. Il est nécessaire de montrer à la fois l'efficacité des composants individuels et l'avantage censé découler de leur association. Par analogie, pour ce qui est de la sécurité (Summary of Clinical Safety), il convient de discuter à la fois des profils de sécurité des composants individuels et des éventuels risques spécifiques induits par leur association (le cas échéant, en incluant des données internationales de surveillance post-marketing).
- Si au moins un des principes actifs n'a pas encore été autorisé par Swissmedic, il convient d'envoyer une documentation clinique complète le concernant (voir le chapitre 6.2.5), conformément au chapitre 5.4.1.1 (Exigences applicables à toute demande d'autorisation d'un médicament contenant un nouveau principe actif).

Suivi des modifications

Version	Description de changement	sig
2.0	<p>Chapitre 5.2.2.2 <i>Aperçu non clinique (Nonclinical Overview) (module 2.4)</i> adapté : suppression de trois paragraphes</p> <p>Chapitre 5.2.4 <i>Documentation non clinique (module 4)</i> complété : s'il existe des jeux de données SEND (pour les demandes déposées auprès de la FDA américaine), ceux-ci doivent également être envoyés à Swissmedic.</p> <p>Tout le document : suppression du suffixe HMV4</p>	ber, cho, stb
1.3	Nouvelle présentation, aucun changement au contenu de la version précédente.	dei
1.2	Adaptation des définitions des substances biologiques et biotechnologiques sur la base du document « Notice to Applicants, Volume 2A Procedures for marketing authorisation, Chapter 1, Annex I, Revision 11, July 2019 » et de l'art. 2, al. 1, let. d et e de l'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments fondée sur une déclaration (OASMéd).	wph ; lem, ski
1.1	<p>Ajustements formels de l'en-tête et du pied de page</p> <p>Aucun changement au contenu de la version précédente.</p>	dei
1.0	Mise en oeuvre de l'OPTh4	dts