

Sommaire

1	Terminologie, définitions, abréviations	3
1.1	Terminologie et définitions	3
1.1.1	Médicaments contenant des principes actifs connus	3
1.1.1.1	PAC sans innovation	3
1.1.1.2	PAC avec innovation	3
1.1.2	Médicament de référence	4
1.1.2.1	Médicament de comparaison	4
1.1.3	Médicament testé ou médicament faisant l'objet d'une demande d'autorisation	4
1.1.4	Équivalence thérapeutique	4
1.1.5	Équivalence pharmaceutique.....	4
1.1.6	Bioéquivalence	5
1.1.7	Biopharmaceutics Classification System (BCS).....	5
1.1.8	Biowaiver.....	5
1.2	Abréviations.....	5
2	Introduction et objet.....	6
3	Champ d'application	6
4	Bases légales.....	7
5	Exigences générales et principes d'examen	7
5.1	Demandes d'autorisation de médicaments contenant des principes actifs connus dont l'indication, la forme pharmaceutique, le dosage, la recommandation posologique et le mode d'administration sont identiques à ceux du médicament de référence.....	7
5.2	Demandes d'autorisation de médicaments contenant des principes actifs connus avec une indication, une forme pharmaceutique, un dosage, une recommandation posologique nouveau(x) ou supplémentaire(s) et/ou un mode d'administration supplémentaire par rapport au médicament de référence	8
5.3	Demandes de modifications pour une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique, un nouveau dosage, une nouvelle recommandation posologique et/ou un nouveau mode d'administration de médicaments autorisés contenant des principes actifs connus.....	8
5.4	Médicaments contenant des principes actifs connus avec renvoi à un médicament de référence qui n'est plus autorisé	8
5.5	Associations médicamenteuses contenant des principes actifs connus.....	9
5.6	Justification de la transmissibilité des résultats des études du médicament de référence..	10
5.7	Exigences applicables aux dosages à étudier	10
5.8	Biowaiver basé sur le BCS	11
5.9	Exigences applicables à différentes formes pharmaceutiques.....	11
5.10	Exigences applicables aux données scientifiques citées	11
5.11	Exclusivité des données	12
5.11.1	Octroi de l'exclusivité des données.....	12
5.11.2	Date de dépôt de la demande et date de la première autorisation	12

5.11.3	Autorisation d'usages encore protégés	12
5.12	Dénomination du médicament	12
5.13	Information sur le médicament.....	12
5.14	Matériel d'emballage	13
6	Exigences relatives aux documents à fournir	14
6.1	Documents administratifs (module 1).....	14
6.2	Vues d'ensemble et récapitulatifs (module 2).....	14
6.2.1	Quality Overall Summary (section 2.3)	14
6.2.2	Non clinical Overview (section 2.4).....	14
6.2.3	Clinical Overview (section 2.5).....	15
6.2.4	Non clinical Summary (section 2.6).....	16
6.2.5	Clinical Summary (section 2.7)	16
6.3	Documentation analytique, chimique et pharmaceutique (module 3)	16
6.3.1	Généralités	16
6.3.2	Remarques concernant le principe actif.....	16
6.3.3	Impuretés	16
6.3.4	Médicament testé	17
6.3.5	Résultats des études toxicologiques et des essais cliniques.....	17
6.3.6	Comparabilité entre un médicament de comparaison étranger et le médicament de référence suisse (bridging pharmaceutique).....	17
6.3.7	Contrôle de la sécabilité des comprimés	18
6.4	Documentation non clinique et toxicologique (module 4)	18
6.5	Documentation clinique (module 5).....	18
6.5.1	Généralités	18
6.5.2	Comparabilité pharmacocinétique (bridging pharmacocinétique).....	19
6.5.3	Comparabilité pharmacodynamique (bridging pharmacodynamique).....	19
6.5.4	Preuve de la comparabilité thérapeutique dans les essais cliniques sur l'efficacité et la sécurité.....	20
6.5.5	Données d'application	21
6.5.6	Documentation bibliographique	21
6.5.7	Preuve de la tolérance.....	21
6.5.8	Formulations avec dispositifs transdermiques	21
7	Annexes	22
7.1	Principe	22
7.2	Directives internationales générales	22
7.3	Directives de qualité	22
7.4	Directives non cliniques	23
7.5	Directives cliniques.....	23
7.6	Tableaux récapitulatifs des exigences relatives aux documents à soumettre.....	24

Suivi des modifications

Version	Valable et définitif à partir du	Description, remarques (rédigées par l'auteur)	Paraphe de l'auteur
4.1	01.03.2021	Ajustements formels de l'en-tête et du pied de page Aucun changement au contenu de la version précédente.	dei
4.0	01.08.2020	Mise à jour par rapport à la directive M9 de l'ICH « Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers »	nor, fg
3.0	01.12.2019	Chapitre 5.11 : Précision concernant la procédure lorsque le traitement de la demande concernant un médicament très proche d'un médicament autorisé est achevé avant l'expiration de la période d'exclusivité des données (EXD).	ze
2.0	05.02.2019	Chapitre 6.3.6 : précision – les différences éventuelles concernant les profils de libération du principe actif doivent être expliquées/justifiées. Chapitre 6.3.7 : précision de la formulation concernant le contrôle de la sécabilité	wer
1.0	01.01.2019	Mise en œuvre de l'OPTh4	dts

1 Terminologie, définitions, abréviations

1.1 Terminologie et définitions

1.1.1 Médicaments contenant des principes actifs connus

Sont réputés « médicaments contenant des principes actifs connus » les médicaments qui comportent un principe actif qui est déjà ou a déjà été contenu dans un autre médicament autorisé par Swissmedic (art. 12 al. 1 OASMed). La justification de l'autorisation simplifiée de médicaments contenant des principes actifs connus repose sur la possibilité de recourir à une documentation complète existante et relative à un médicament de référence¹. Des sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont considérés comme la même substance active, c.-à-d. le même principe actif, pour autant que le requérant puisse démontrer avec une probabilité suffisante que les données sur la qualité, l'efficacité la sécurité sont transposables au médicament annoncé.

En conséquence, ne sont pas des médicaments contenant des principes actifs connus les médicaments qui sont certes déjà autorisés depuis longtemps (plus de 10 ans) à l'étranger (appelés principes actifs ayant le statut de « well established use ») mais aux principes actifs desquels aucune autorisation n'a encore été accordée en Suisse.

Une autorisation initiale de l'Office intercantonal pour le contrôle des médicaments (OICM) est équivalente à une autorisation de Swissmedic. Les principes actifs autorisés uniquement dans des médicaments vétérinaires ne sont pas considérés comme des principes actifs connus lors de leur utilisation initiale dans un médicament à usage humain.

1.1.1.1 PAC sans innovation

Un médicament qui repose sur l'indication, la forme pharmaceutique, le dosage, la voie d'administration et la recommandation posologique ainsi que sur la qualité, l'efficacité et la sécurité d'un médicament de référence contenant le même principe actif et déjà autorisé par Swissmedic.

1.1.1.2 PAC avec innovation

Un PAC avec, par exemple, une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique, une nouvelle voie d'administration, un nouveau dosage et/ou une nouvelle recommandation posologique

¹ Voir à ce propos [la décision \(en allemand\) de l'ancienne Commission fédérale de recours en matière de produits thérapeutiques du 20 septembre 2006 dans l'affaire HM 05.147, cons. 3.2.1](#)

et qui doit être conforme aux prescriptions correspondantes du Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif HMV4* et du Guide complémentaire *Modifications et extensions d'autorisation HMV4*.

1.1.2 Médicament de référence

Est réputé médicament de référence pour l'autorisation simplifiée d'un médicament contenant des principes actifs connus un médicament autorisé par Swissmedic sur la base d'une documentation complète² dans le cadre d'une procédure selon l'art. 11 LPT^h et qui contient le même principe actif que le médicament faisant l'objet de la demande d'autorisation. Un médicament de référence est un médicament dont on se sert dans la documentation d'autorisation du médicament contenant des principes actifs connus comme référence pour la comparabilité de son efficacité préclinique et clinique et de sa sécurité, c'est-à-dire dont les résultats des études servent de fondement à la demande d'autorisation du médicament contenant des principes actifs connus.

Un requérant peut se baser sur les résultats d'études présentés en vue de l'autorisation d'autres médicaments si, pour son médicament contenant des principes actifs connus, il revendique une indication, une forme pharmaceutique, un dosage, une recommandation posologique et/ou un mode d'administration qui n'a pas ou n'ont pas été autorisé(s) pour le médicament de référence. Dans ce cas, les aspects novateurs du médicament de référence supplémentaire sur lequel on s'appuie doivent avoir été autorisés sur la base d'une documentation complète.

1.1.2.1 Médicament de comparaison

Par « médicament de comparaison » on entend le médicament auquel le médicament annoncé est comparé dans le cadre d'une étude d'équivalence ou d'une étude comparative de l'efficacité (cf. aussi chapitres 5.6 et 6.3.6).

1.1.3 Médicament testé ou médicament faisant l'objet d'une demande d'autorisation

On entend par médicament testé

- le médicament utilisé dans les études comparatives, qui est comparé au médicament de référence, ou au médicament de comparaison,
- ou le principe actif utilisé dans le cadre d'études précliniques.

Le médicament faisant l'objet de la demande d'autorisation et le médicament testé font état de la même composition et des mêmes spécifications et ont été fabriqués selon le même procédé. Toute différence éventuelle entre le médicament testé et le médicament faisant l'objet de la demande doit être décrite et analysée (cf. chapitre 6.3.4).

1.1.4 Équivalence thérapeutique

On parle d'« équivalence thérapeutique » lorsque dans certaines limites, le profil d'efficacité et d'effets indésirables de deux médicaments est identique. La preuve est apportée par des essais cliniques basés sur des designs appropriés et analysés avec des méthodes statistiques pertinentes (étude d'équivalence avec détermination *a priori* des critères d'équivalence, comparaison sur la base d'intervalles de confiance, définition de critères d'évaluation pertinents, respect maximal du protocole et nombre de cas suffisant pour garantir une puissance suffisante du test). La preuve de l'équivalence thérapeutique peut être remplacée par la preuve de la bioéquivalence pharmacocinétique ou, dans certains cas, pharmacodynamique.

1.1.5 Équivalence pharmaceutique

Des médicaments sont pharmaceutiquement équivalents lorsqu'ils contiennent la même masse molaire de la même substance active, dans la même forme pharmaceutique et qu'ils sont administrés dans les mêmes conditions et par la même voie. L'équivalence pharmaceutique n'implique pas automatiquement la bioéquivalence, car des différences au niveau de la composition en excipients et/ou du procédé de fabrication ou d'autres paramètres peuvent avoir une influence.

² Documentation analytique, chimique et pharmaceutique, préclinique et clinique, c.-à-d. tous les résultats analytiques auxquels le PAC souhaite se référer doivent figurer dans la documentation du médicament de référence.

1.1.6 Bioéquivalence

Deux médicaments contenant la même ou les mêmes substance(s) active(s) sont considérés après administration des mêmes doses molaires comme bioéquivalents si la vitesse d'absorption (C_{max} et t_{max}) et le niveau de disponibilité systémique (AUC) sont comparables. Les conditions à définir au cas par cas concernant le design de l'étude, les paramètres de mesure, les méthodes statistiques, les valeurs limites, etc. sont décrites dans les directives qui représentent pour Swissmedic l'état présent des sciences et des techniques (annexes : Clinique, en part. *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, partie 4.1.8 Evaluation*).

1.1.7 Biopharmaceutics Classification System (BCS)

Le système de classification biopharmaceutique (BCS) classe les substances médicamenteuses en fonction de leur solubilité dans des solutions aqueuses et de leur perméabilité intestinale. En sus de la libération in vitro du principe actif contenu dans le produit pharmaceutique, le BCS tient compte de trois facteurs importants qui déterminent les vitesses et le degré d'absorption des formes orales. Pour de plus amples détails, veuillez consulter l'*Harmonised Guideline M9 « Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers » de l'ICH*.

1.1.8 Biowaiver

Le terme « biowaiver » désigne une autorisation, délivrée en règle générale par une autorité de contrôle, de renoncer à une étude de bioéquivalence chez l'homme. Elle est octroyée dans un cas concret et pour autant que des conditions bien précises soient remplies (Requirement for a **bioequivalence trial waived**, to waive > dispenser, renoncer). Dans ce cas, la preuve de l'équivalence est apportée par des investigations ou des preuves autres que des tests de bioéquivalence in vivo (cf. chapitre 5.6).

1.2 Abréviations

AUC	area under the curve (mesure de grandeur pour quantifier l'absorption d'une substance pharmaceutique)
BCS	Biopharmaceutics Classification System, le système de classification biopharmaceutique
BPC	Bonnes pratiques cliniques (<i>GCP</i>)
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire (<i>GLP</i>)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use, soit le comité des médicaments à usage humain
C_{max}	Concentration maximale (mesure de la vitesse d'absorption d'une substance pharmaceutique)
DCI	Denominatio Communis Internationalis
DMF	Drug Master File
EMA	European Medicines Agency, soit l'Agence européenne des médicaments
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
INN	International Nonproprietary Name
IPr	Information destinée aux professionnels
IPa	Information destinée aux patients
LPTTh	Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPTTh; RS 812.21)
LS	Liste des spécialités (Office fédéral de la santé publique)
NAS	New active substance, soit nouveau principe actif
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)
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)
OICM	Office intercantonal pour le contrôle des médicaments

OMéd	Ordonnance du 21 septembre 2018 sur les médicaments (OMéd; RS 812.212.21)
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAC	Médicament contenant un principe actif connu
PD	Pharmacodynamie
t _{max}	Durée au bout de laquelle la concentration en une substance pharmaceutique est maximale (mesure de la vitesse d'absorption d'une substance pharmaceutique)
TDDS	Transdermal Drug Delivery Systems

2 Introduction et objet

Le présent guide complémentaire décrit les exigences applicables à la documentation à produire pour l'autorisation de médicaments à usage humain contenant des principes actifs connus (PAC). Il s'agit d'une ordonnance administrative qui, à ce titre, s'adresse aux organes administratifs et ne pose donc pas directement de droits ou d'obligations pour les particuliers. Le présent guide complémentaire sert principalement d'outil à Swissmedic pour appliquer de façon uniforme les dispositions légales sur l'autorisation de médicaments à usage humain contenant des principes actifs connus. En outre, il doit permettre de présenter de manière transparente à des tiers les exigences à remplir selon la pratique usuelle de Swissmedic.

Par ailleurs, lors de l'examen de la documentation d'autorisation dans le cadre du présent guide complémentaire, Swissmedic s'appuie sur les documents qui reflètent les dernières connaissances scientifiques et techniques acquises, en l'occurrence la version en vigueur de la pharmacopée, les directives (*guidelines*) pertinentes du comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'UE ou de l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), des rapports techniques de l'OMS ou d'autres directives telles que mentionnées en annexe.

Le présent guide complémentaire a pour objet de contribuer à formuler clairement les conditions et les exigences à satisfaire en vue de l'autorisation de médicaments à usage humain contenant des principes actifs connus en Suisse.

3 Champ d'application

Le présent guide complémentaire s'applique à l'autorisation simplifiée de médicaments à usage humain contenant des principes actifs connus selon l'art. 14, al. 1, let. a LPTh.

Le présent guide complémentaire s'applique aux types de demandes suivants :

- demandes d'autorisation de médicaments reposant dans leur indication, leur forme pharmaceutique³, leur dosage, leur mode d'administration et leur recommandation posologique sur des médicaments de référence contenant les mêmes principes actifs et étant ou ayant été autorisés par Swissmedic.
- demandes d'autorisation de médicaments avec une indication, une forme pharmaceutique, un dosage, un mode d'administration et/ou une recommandation posologique n'étant pas ou n'ayant pas été autorisé(s) jusqu'alors pour les médicaments de référence contenant les mêmes principes actifs (en tenant compte du Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif HMV4*) ;
- demandes d'autorisation de modifications concernant l'indication, la forme pharmaceutique, le dosage, le mode d'administration et la recommandation posologique de médicaments déjà autorisés contenant des principes actifs connus (compte tenu du Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif HMV4* et du Guide complémentaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4*) ;
- demandes d'autorisation d'associations médicamenteuses contenant plusieurs principes actifs connus.

³ Les formes pharmaceutiques sont définies dans la version actuellement en vigueur des listes de termes normalisés (Standard Terms) de la DEQM ([Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé](#)), chapitre 1 « Pharmaceutical Dosage Forms » (I.S.B.N. 92-871-5734-0)

Par contre, le présent guide complémentaire ne s'applique pas :

- aux extensions d'autorisation et demandes de modification (cf. à ce sujet le Guide complémentaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4*) ;
- aux médicaments suivants (cf. art.12 al. 5 OASMéd) :
 - a) les médicaments immunologiques ;
 - b) les produits sanguins ;
 - c) les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés ;
 - d) les médicaments biotechnologiques ainsi que
 - e) les médicaments pour des thérapies novatrices basées sur des transferts de gènes (thérapies géniques).

Par ailleurs, le présent guide complémentaire ne s'applique pas aux catégories de médicaments régies par les guides complémentaires suivants :

- Guide complémentaire *Autorisation d'un produit biosimilaire HMV4* ;
- Guide complémentaire *Autorisation d'un antidote HMV4* ;
- Guide complémentaire *Autorisation d'un produit antivenin HMV4* ;
- Guide complémentaire *Autorisation d'une préparation à base d'allergènes HMV4* ;
- Guide complémentaire *Autorisation d'un phytomédicament HMV4* ;
- Guide complémentaire *Autorisation d'un gaz médicinal HMV4* ;
- Guide complémentaire *Autorisation d'un produit radiopharmaceutique HMV4*.

4 Bases légales

La procédure simplifiée d'autorisation de médicaments à usage humain contenant des principes actifs connus repose en particulier sur les dispositions de lois et d'ordonnances suivantes :

LPT_h

- Art. 12 Autorisation d'un médicament très proche d'un médicament autorisé
- Art. 14 Procédures simplifiées d'autorisation de mise sur le marché, médicaments contenant des principes actifs connus (al. 1, let. a)

OMéd

- Art. 30 Exclusivité des données (art. 12 LPT_h)

OASMéd

- Art. 12 Principe
- Art. 13 Documentation sur les essais pharmacologiques et toxicologiques
- Art. 14 Preuve de la sécurité et de l'efficacité thérapeutique

5 Exigences générales et principes d'examen

5.1 Demandes d'autorisation de médicaments contenant des principes actifs connus dont l'indication, la forme pharmaceutique, le dosage, la recommandation posologique et le mode d'administration sont identiques à ceux du médicament de référence

Une demande d'autorisation pour un médicament contenant un principe actif connu, dont l'indication, la forme pharmaceutique, le dosage, la recommandation posologique et le mode d'administration reposent intégralement sur un ou plusieurs médicament(s) de référence contenant le même principe actif étant ou ayant été autorisé(s) par Swissmedic, peut être revendiquée comme suit :

- Soumettre une documentation de qualité complète ;
- Fournir la preuve que les connaissances acquises sur la sécurité et l'efficacité cliniques et précliniques du ou des médicament(s) de référence sont transmissibles avec une sécurité suffisante au médicament faisant l'objet de la demande (cf. chapitre 5.6) ;
- Si le ou les médicament(s) de référence n'est ou ne sont plus autorisé(s), les exigences énoncées au chapitre 5.4 s'appliquent en plus ;
- Pour plus de détails, se reporter au chapitre 7.6, tableaux récapitulatifs 1a et 1b.

5.2 Demandes d'autorisation de médicaments contenant des principes actifs connus avec une indication, une forme pharmaceutique, un dosage, une recommandation posologique nouveau(x) ou supplémentaire(s) et/ou un mode d'administration supplémentaire par rapport au médicament de référence

Un médicament contenant un principe actif connu faisant l'objet d'une demande d'autorisation, qui repose sur un médicament de référence contenant le même principe actif étant déjà ou ayant été autorisé par Swissmedic, peut faire état d'une nouvelle indication ou d'une indication supplémentaire, d'une nouvelle forme pharmaceutique ou d'une forme pharmaceutique supplémentaire, d'un nouveau dosage ou d'un dosage supplémentaire, d'une nouvelle recommandation posologique ou d'une recommandation posologique supplémentaire et/ou d'un nouveau mode d'administration ou d'un mode d'administration supplémentaire par rapport au médicament de référence.

- Pour les aspects nouveaux, non encore autorisés en Suisse, il faut fournir les justificatifs exigés dans le Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif HMV4* ;
- En ce qui concerne les aspects connus, il est possible de se fonder sur la documentation du médicament de référence déjà autorisé (cf. chapitre 5.1) ;
- Si le médicament de référence n'est plus autorisé, les exigences énoncées au chapitre 5.4 s'appliquent en plus ;
- Pour plus de détails, se reporter au chapitre 7.6, tableaux récapitulatifs 2b, 3b, 4b, 5b, 6b et 2c, 3c, 4c, 5c, 6c.

5.3 Demandes de modifications pour une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique, un nouveau dosage, une nouvelle recommandation posologique et/ou un nouveau mode d'administration de médicaments autorisés contenant des principes actifs connus

Il est possible de revendiquer des modifications portant sur une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique, un nouveau dosage, une nouvelle recommandation posologique et/ou un nouveau mode d'administration de médicaments autorisés contenant des principes actifs connus. Il faut alors fournir les justificatifs énoncés dans les Instructions sur les nouveaux principes actifs pour les nouveaux aspects non encore autorisés en Suisse.

- Pour les aspects nouveaux, non encore autorisés en Suisse, il faut fournir les justificatifs exigés dans le Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif HMV4* ;
- En ce qui concerne les aspects connus, il est possible de se fonder sur la documentation de la préparation déjà autorisée (cf. chapitre 5.1 ci-dessus) ;
- Pour plus de détails, se reporter au chapitre 7.6, tableaux récapitulatifs 2a, 3a, 4a, 5a et 6a.

5.4 Médicaments contenant des principes actifs connus avec renvoi à un médicament de référence qui n'est plus autorisé

Pour que le médicament faisant l'objet de la demande puisse être qualifié de médicament contenant un principe actif connu, il n'est plus nécessaire que le médicament de référence désigné dans la demande d'autorisation dispose d'une autorisation valide au moment de l'envoi de la demande. Si, à la soumission de la demande, plus aucun médicament de référence au sens de l'art. 12 al. 2 OASMed n'est autorisé en Suisse, le requérant dispose ainsi des possibilités suivantes :

- a) Il se réfère à un médicament précédemment autorisé par Swissmedic sur la base d'une documentation complète.
À cette fin, le requérant atteste, en se fondant sur des données scientifiques significatives, de tous les aspects relatifs à la sécurité, à la tolérance et à l'efficacité du principe actif considéré (cf. aussi chapitre 5.10). Il lui faut en particulier analyser comme il se doit les nouvelles connaissances acquises dans l'intervalle concernant l'efficacité, la sécurité et la tolérance du

principe actif connu (aussi bien d'un point de vue clinique que préclinique) et/ou de nouvelles approches thérapeutiques susceptibles d'entraîner une modification du rapport bénéfice-risque. Il convient également d'accorder une attention particulière aux données qui, parce qu'elles ne figuraient pas encore dans les exigences applicables aux autorisations, n'avaient pas été prises en compte dans la documentation d'autorisation du médicament de référence choisi. En cas d'absence de données ou de résultats d'études, le requérant explique les raisons pour lesquelles il estime que le médicament est suffisamment efficace et/ou sûr.

- b) Le requérant peut faire reposer sa demande sur la documentation d'un autre médicament qui est autorisé en Suisse au moment de l'envoi de la demande, mais qui ne dispose pas lui-même d'une documentation complète. Swissmedic déterminera alors au cas par cas si la documentation du médicament invoqué à la place du médicament de référence est suffisante pour assurer la qualité, l'efficacité et l'innocuité des principes actifs connus (art. 12 al. 3 let. a OASMéd).
- c) Le requérant peut faire reposer sa demande sur la documentation d'une demande d'autorisation déposée dans un pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent à celui de la Suisse au sens de l'art. 13 LPTh. Swissmedic déterminera alors au cas par cas si la documentation du médicament cité comme référence est suffisante pour assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité. Le requérant doit alors soumettre une documentation selon l'art. 16 al. 1 OMéd (art. 12 al. 3 let. b OASMéd).
- d) Le requérant peut faire reposer sa demande sur des publications spécialisées (cf. chapitre 5.9 ci-dessous). Il prouve alors que les principes actifs de sa préparation sont, pour l'indication et le mode d'administration revendiqués, utilisés depuis au moins 10 ans et qu'ils présentent une efficacité et une sécurité parfaitement documentées dans la littérature scientifique et généralement reconnues (art. 12 al. 3 let. c OASMéd). Il faut alors porter une attention particulière à l'importance de l'utilisation clinique des principes actifs et à la cohérence des analyses scientifiques.

En outre, les exigences suivantes s'appliquent :

- Il faut, dans tous les cas précités, soumettre une documentation de qualité complète à Swissmedic.
- Pour plus de détails, se reporter au chapitre 7.6, tableaux récapitulatifs 1b, 2c, 3c, 4c, 5c et 6c.

5.5 Associations médicamenteuses contenant des principes actifs connus

Il faut, pour l'autorisation d'associations médicamenteuses fixes contenant des principes actifs connus, satisfaire non seulement aux dispositions applicables aux médicaments contenant un seul principe actif énoncées aux chapitres 5.1 à 5.4 ci-dessus, mais également à celles de l'art. 6 OEMéd. On trouvera des indications plus détaillées sur l'état des connaissances scientifiques dont doivent faire preuve les documents nécessaires à l'obtention d'une autorisation pour les associations médicamenteuses dans le document de l'OMS « Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products », (WHO Technical report series, No. 929, 2005 : Annex 5), au besoin dans les autres directives citées dans les présentes Instructions, ainsi que, pour le domaine préclinique, en particulier dans la directive ICH M3.

Il convient en outre de tenir compte des aspects suivants :

- a) Concernant les conditionnements combinés (deux médicaments individuels ou plus déjà autorisés sont désormais regroupés sous une forme inchangée dans un emballage commun)
 - Si aucune modification n'est apportée aux différents médicaments (c'est-à-dire qu'il peut être prouvé que les différents médicaments réunis dans le conditionnement combiné sont identiques dans leur formulation comme dans leur fabrication à des médicaments déjà autorisés), il suffit de renvoyer, pour la documentation de qualité, aux préparations individuelles et d'indiquer le délai de conservation dûment justifié ainsi que l'instruction d'entreposage de l'association médicamenteuse. Si, p. ex., une modification est introduite dans l'emballage primaire, il faut alors soumettre en plus les modules 3.2.P.1, 3.2.P.2.4, 3.2.P.3.3, 3.2.P.7 et 3.2.P.8 adaptés en conséquence.
 - Pour plus de détails, se reporter au chapitre 7.6, tableaux récapitulatifs 7a, 7b et 7c.

- b) Concernant les associations médicamenteuses (c'est-à-dire un seul produit pharmaceutique fini issu de deux médicaments individuels ou plus dans un rapport de dose fixe)
 - Il faut soumettre à Swissmedic une documentation de qualité complète (modules 2.3 et 3) ;
 - Pour plus de détails, se reporter au chapitre 7.6, tableaux récapitulatifs 8a, 8b et 8c.
- c) Concernant les associations médicamenteuses composées de médicaments contenant des principes actifs connus et des nouveaux principes actifs, il faut soumettre les justificatifs énoncés dans le Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif HMV4* (cf. chapitre 7.6, tableaux récapitulatifs 7d et 8d).

5.6 Justification de la transmissibilité des résultats des études du médicament de référence

En cas de demande d'autorisation simplifiée d'un médicament contenant un principe actif connu, il faut prouver que les données concernant l'efficacité, la qualité et la sécurité ayant conduit à l'autorisation du médicament de référence en Suisse, sont transmissibles avec une vraisemblance suffisante au médicament faisant l'objet de la demande.

Le type, la portée et la fiabilité scientifique des justificatifs requis dépendent à la fois de la forme pharmaceutique, du mode d'administration, du type de principe actif (ses propriétés physico-chimiques et pharmacologiques) et de la ou des indication(s) revendiquée(s) dans la demande d'autorisation. Les justificatifs de transmissibilité choisis par le requérant doivent être récapitulés dans une prise de position mais aussi scientifiquement justifiés.

Les principaux justificatifs possibles, qui peuvent aussi être combinés dans le cadre d'une demande, sont les suivants :

- Preuve de la qualité pharmaceutique : pour de plus amples détails, cf. chapitre 6.3 ;
- Preuve de la comparabilité pharmacocinétique : pour plus de détails, se reporter au chapitre 6.5.2 ;
- Preuve de la comparabilité pharmacodynamique : pour plus de détails, se reporter au chapitre 6.5.3 ;
- Preuve de la comparabilité thérapeutique dans des essais cliniques portant sur l'efficacité et la sécurité : pour plus de détails, se reporter au chapitre 6.5.4 ;
- Preuve de la renonciation possible à une justification in vivo de la transmissibilité découlant des propriétés particulières du médicament (et du principe actif), lorsque des données in vitro significatives rendent probable une biodisponibilité comparable (p. ex. dispense d'étude de bioéquivalence reposant sur le BCS). Pour des détails sur les exigences dans ce domaine, se reporter au « *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* » du CHMP (CPMP/EWP/QWP/1401/98) et à l'*Harmonised Guideline M9 « Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers »* de l'ICH.

La transmissibilité peut, dans certaines situations, être tenue pour acquise sans justification supplémentaire, p. ex. lorsque le médicament faisant l'objet de la demande, tout comme le médicament de référence, sont des solutions aqueuses du même principe actif dans la même concentration et sans autre excipient. On trouvera d'autres exemples de situations dans lesquelles une justification peut également s'avérer inutile dans le « *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* » du CHMP (CPMP/EWP/QWP/1401/98).

5.7 Exigences applicables aux dosages à étudier

Le(s) dosage(s) et les doses unitaires à étudier ainsi que les éventuelles conditions à remplir de manière cumulative pour obtenir un biowaiver sont décrits en détail dans la *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, partie 4.1.6 Strength to be investigated*.

5.8 Biowaiver basé sur le BCS

Il est possible d'obtenir un biowaiver basé sur le BCS pour les formes pharmaceutiques orales à libération rapide qui contiennent un ou plusieurs principe(s) actif(s) de la classe 1 ou 3 du BCS, pour autant que les conditions détaillées dans l'*Harmonised Guideline M9 « Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers »* de l'ICH soient remplies.

5.9 Exigences applicables à différentes formes pharmaceutiques

Swissmedic se conforme aux exigences en vigueur du *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, Appendix II*.

Les conditions liées au biowaiver pour différentes formes médicamenteuses contenant un principe actif dissout (p. ex. préparations parentérales ou gaz) y sont décrites avec renvoi vers d'autres directives.

5.10 Exigences applicables aux données scientifiques citées

Un requérant peut se référer non seulement aux documents sur le médicament de référence dont dispose Swissmedic, mais aussi à des données scientifiques accessibles au public.

Sont notamment reconnus comme données scientifiques :

- la littérature scientifique spécialisée ;
- les extraits de bases de données de pharmacologie, de toxicologie et sur les effets secondaires cliniques du principe actif connu ;
- les recueils de rapports de cas permettant une analyse scientifique ;
- les expertises récentes et les lignes directrices thérapeutiques d'associations professionnelles ;
- les données découlant de l'utilisation du médicament de référence autorisé.

La force probante des données scientifiques utilisées dépend en particulier de la qualité et de la portée des données ainsi que de la cohérence des conclusions que l'on peut en tirer.

Les critères de qualité qui suivent sont considérés comme essentiels pour l'examen :

- Les critères de sélection de la compilation de publications (stratégie de recherche, liste des bases de données consultées, fournisseurs de services) sont clairs et compréhensibles. Les stratégies de recherche non dirigées qui sont employées sont également documentées.
- Les résultats favorables aussi bien que moins favorables sont intégrés dans l'analyse et les résultats contradictoires sont discutés.
- Les publications citées – en général les publications originales - répondent aux dernières connaissances scientifiques et techniques acquises et sont majoritairement éditées dans des revues techniques arbitrées par des confrères experts (peer-reviewed).
- On peut déduire des études citées si elles ont été réalisées en conformité avec les BPC/BPL. Les publications sont par ailleurs suffisamment détaillées, pour que les résultats puissent être extrapolés au médicament faisant l'objet de la demande de manière suffisamment sûre.
- Les résultats d'éventuelles études épidémiologiques (notamment celles dont la conception est comparable) ont été soumis pour compléter les données provenant d'essais cliniques contrôlés publiés. La transmissibilité des principales données-clés (comme l'indication, le dosage, la forme pharmaceutique, la recommandation posologique et le mode d'administration revendiqués) au médicament contenant un principe actif connu faisant l'objet de la demande a été établie et prouvée.
- Les publications scientifiques ou données provenant de publications sont soumises dans leur intégralité (et non pas sous forme d'extraits seulement) et sont référencées.

Si plus de 12 mois se sont écoulés entre la recherche et la date d'envoi de la demande d'autorisation, il faut envoyer un supplément mettant à jour le document principal ou une justification expliquant pourquoi aucune donnée et aucun résultat plus récents n'ont été intégrés.

5.11 Exclusivité des données

5.11.1 Octroi de l'exclusivité des données

Une exclusivité des données peut être octroyée aux demandes d'autorisation de médicaments innovants contenant des principes actifs connus (PAC avec innovation). Les exigences à cet égard sont détaillées dans le Guide complémentaire *Exclusivité des données HMV4*.

5.11.2 Date de dépôt de la demande et date de la première autorisation

Si le titulaire de l'autorisation ne consent pas au référencement des documents bénéficiant de l'EXD, une demande d'autorisation pour un médicament très proche, fondée sur des données protégées, peut être déposée au plus tôt deux ans avant l'échéance de la durée de protection (art. 12, al. 2 LPT). Swissmedic n'entre pas en matière pour les demandes présentées avant cette date (art. 30, al. 6 OMéd).

La nouvelle autorisation du médicament très proche est octroyée au plus tôt le lendemain de l'échéance de la durée de protection. Si le traitement de la demande par Swissmedic est achevé avant l'échéance de la durée de protection, la décision est prononcée dès la fin de l'examen de la demande, mais l'autorisation ne prend effet que le lendemain de l'échéance de la durée de protection.

Les demandes de modification pour un médicament très proche peuvent être déposées dès réception de la décision de nouvelle autorisation et sont traitées à ce titre par Swissmedic, même si la prise d'effet indiquée dans la décision de nouvelle autorisation a été reportée dans le temps (cf. aussi Guide complémentaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4*).

5.11.3 Autorisation d'usages encore protégés

Si une demande de nouvelle autorisation pour un médicament très proche porte sur des usages qui sont (encore) protégés, seule une autorisation qui prendra effet à l'échéance de la durée de protection de l'usage le plus longuement protégé peut éventuellement être délivrée. Pour obtenir plus tôt une autorisation limitée à certains usages, le requérant doit renoncer à l'autorisation des usages encore protégés. Les usages concernés du médicament de référence peuvent faire l'objet d'une demande pour le médicament très proche dès le lendemain de l'échéance de la durée de protection. Si les rubriques de l'information sur le médicament pertinentes pour l'usage concerné sont identiques à celles du médicament de référence, il convient de présenter pour l'autorisation ultérieure d'un usage supplémentaire une déclaration de modification de type IA_{IN} (AE IAIN AI/PE Adaptation à C.I.2 a). Si l'énoncé des passages pertinents n'est pas identique à celui du médicament de référence, il s'agit d'une modification de type IB (AE IB AI/PE Adaptation à C.I.2 a) (cf. aussi Guide complémentaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4*).

5.12 Dénomination du médicament

La dénomination d'un PAC doit satisfaire aux exigences de l'article 9, alinéa 4 OMéd et peut être constituée d'une dénomination de fantaisie ou du nom du principe actif (désignation selon la DCI/INN) associé(e) à une raison sociale de société. Cependant, pour une plus grande sécurité d'emploi des médicaments, il est souhaitable que la dénomination d'un médicament soit composée du nom du principe actif selon la DCI/INN associé à la raison sociale de l'entreprise.

5.13 Information sur le médicament

Dans le cas des médicaments contenant des PAC sans innovation, les rubriques 4 à 15 de l'information destinée aux professionnels et les rubriques 3 à 9 de l'information destinée aux patients doivent largement concorder dans leur teneur avec celles du médicament de référence (cf. annexe 4, ch. 1, al. 5 et annexe 5, ch. 1, al. 6 OEMéd).

Des différences justifiées dans les rubriques précitées sont toutefois possibles lorsque :

- l'exclusivité des données relative à des modifications du médicament de référence (p. ex. extensions des indications) n'est pas encore échu (les ajouts tels qu'une indication partielle après arrivée à échéance de l'exclusivité des données doivent faire l'objet d'une demande de modification correspondante) ;

- lorsqu'il existe des différences par rapport au médicament de référence qui ont une influence sur le texte de l'information sur le médicament ;
- lorsque de nouvelles indications, une nouvelle forme pharmaceutique, de nouveaux dosages, de nouvelles recommandations posologiques ou de nouveaux modes d'administration sont autorisés.
- le requérant montre, pièces justificatives⁴ à l'appui, qu'une protection par brevet est toujours en cours concernant une indication partielle. Une telle indication partielle ne peut être introduite dans l'information sur le médicament du PAC qu'une fois la protection par brevet échu. Swissmedic peut toutefois autoriser une telle indication partielle protégée par brevet pendant la durée de la protection par brevet (cf. art. 9, al. 1, let. c de la loi sur les brevets)⁵.

D'autres différences sont possibles sur demande, à condition qu'elles soient motivées.

- Si la détermination d'un médicament de référence n'est pas forcément possible, p. ex. en cas d'association médicamenteuse fixe faisant état de nombreuses différences par rapport aux médicaments initialement autorisés avec ces principes actifs, ou lorsque l'information sur le médicament contenant un principe actif connu repose sur des connaissances plus récentes que celles du médicament de référence, il est possible de déroger à la règle précitée pour la conception de l'information sur le médicament.
- S'il existe une information destinée aux professionnels groupée pour plusieurs formes pharmaceutiques du médicament de référence et pour autant que cela soit compatible avec les différentes indications et recommandations posologiques, il est possible de ne reprendre de cette information destinée aux professionnels que les passages qui s'appliquent aux formes pharmaceutiques du PAC concernées.
- Des actualisations ultérieures des informations sur le médicament du médicament de référence doivent être reprises lorsque les modifications sont pertinentes et faire l'objet de demandes de modification correspondantes de l'information sur le médicament auprès de Swissmedic. Si les textes d'information du médicament annoncé sont identiques à ceux du médicament de référence, les modifications ultérieures peuvent faire l'objet d'une demande de modification de type IAIN ou de type IB (voire C.I.2 du formulaire Modifications et extensions d'autorisations HMV4) et être soumises dans un délai de 90 jours. Le contenu de l'information de ce PAC et celui du médicament de référence sont alors les mêmes.

Si le médicament de référence n'est plus autorisé et qu'ainsi, il est impossible de se référer à une information sur le médicament récente, le requérant doit alors rédiger une information destinée aux professionnels et une information destinée aux patients actualisées, dans lesquelles les nouveaux aspects sont référencés.

5.14 Matériel d'emballage

En application de l'annexe 1, ch. 1, al. 4 OEMéd⁶, ne peuvent figurer sur l'emballage extérieur des médicaments contenant au maximum trois PAC sans innovation que les noms des principes actifs avec la dénomination commune internationale (INN) courte, comme suit :

- Si, suite à l'obtention de l'autorisation de Swissmedic, le requérant prévoit de déposer pour le médicament concerné une demande auprès de l'OFSP afin qu'elle figure dans la LS en tant que médicament interchangeable avec un médicament de référence (générique), les noms des principes actifs doivent être placés directement devant la raison sociale de l'entreprise ou le nom commercial ;
- Dans tous les autres cas, les noms des principes actifs doivent figurer juste en-dessous du nom commercial.

Dans sa lettre d'accompagnement, le requérant doit indiquer s'il demandera l'introduction du médicament en tant que générique dans la Liste des spécialités.

⁴ P. ex. extrait du registre des brevets, avec indication de la date d'échéance concernant l'indication partielle en question.

⁵ [RS 232.14](#)

⁶ [RS 812.212.22](#)

6 Exigences relatives aux documents à fournir

6.1 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*.

En cas d'utilisation d'un médicament de comparaison acheté à l'étranger lors de l'étude/des études de bioéquivalence, il convient de présenter les données relatives au médicament de comparaison étranger dans le module 1 et de les évoquer dans la lettre d'accompagnement. Un tableau récapitulant les critères utilisés pour comparer le médicament de comparaison étranger et le médicament de référence suisse doit être soumis à Swissmedic.

En cas de demande de prise en compte des résultats d'expertises d'autorités étrangères, il faut en outre satisfaire aux exigences énoncées dans le Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain selon l'art. 13 LPT_H HMV4*.

6.2 Vues d'ensemble et récapitulatifs (module 2)

6.2.1 Quality Overall Summary (section 2.3)

Un module 3 complet doit nous être remis pour les PAC (avec et sans innovation). Une récapitulation de toutes ces données doit être soumise dans le Quality Overall Summary (section 2.3).

6.2.2 Non clinical Overview (section 2.4)

Il faut soumettre dans le Non clinical Overview (module 2.4), et comme document séparé, un récapitulatif des données expérimentales non cliniques et/ou bibliographiques sur la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et la toxicologie, ainsi qu'une évaluation des risques. Les nouvelles études expérimentales réalisées doivent être répertoriées dans une liste, avec le titre de chacune d'elles, qui figurera au chapitre 2.4.1 Overview of the Non-Clinical Testing Strategy ; il convient d'indiquer en outre le statut du système d'assurance-qualité utilisé pour les études pertinentes pour la sécurité (selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire/BPL). Par ailleurs, les études doivent être résumées sous la section 2.6 Nonclinical Written and Tabulated Summaries. Quant aux rapports d'études, ils doivent être documentés dans le Module 4.

Si aucune étude expérimentale n'a été réalisée, il convient de le justifier dans la section 2.4.1. S'il est fait référence à un médicament de référence, des données bibliographiques suffisent. Mais dans les deux cas, le requérant doit clairement indiquer dans la lettre d'accompagnement s'il s'agit d'une demande avec ou sans données expérimentales non cliniques.

Le document ne doit pas dater de plus de 5 ans et satisfaire aux exigences applicables aux données scientifiques citées (cf. chapitre 5.10). Les adaptations entreprises pour correspondre à l'état le plus récent des connaissances scientifiques doivent être reprises dans l'information destinée aux professionnels (p. ex. en ce qui concerne la sécurité pharmacologique de potentiels allongements de l'intervalle QTc).

Il faut également évaluer de manière critique la possible pertinence pour la sécurité d'un recours à de nouveaux excipients ou à d'autres excipients que ceux du médicament de référence.

La toxicité et la génotoxicité des impuretés nouvelles par rapport au médicament de référence ou qui se situent en dehors des spécifications doivent faire l'objet d'une discussion et, le cas échéant, être étudiées, conformément à la *Note for Guidance on Impurities in New Drug Substances, ICH Topic Q3A (R2), octobre 2006*, et au document *Impurities in New Products, ICH Topic Q3B (R2), juin 2006*. Concernant les impuretés, il convient de prendre en compte en particulier la *Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities EMEA/CHMP/QWP/251344/2006*.

Si de nouveaux aspects sont revendiqués par rapport à ce qui a été autorisé pour le médicament de référence, il convient de remettre et d'évaluer de manière critique les documents relatifs à ces nouveaux aspects qui sont soumis pour prouver l'efficacité et la sécurité (analyse bénéfices-risques) de l'utilisation du médicament faisant l'objet de la demande, compte tenu des principes d'évaluation

énoncés dans le Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif HMV4*.

Pour les formes topiques, il est nécessaire de remettre des études expérimentales sur la tolérance locale de la préparation et sur l'exposition systémique au principe actif. Concernant les dispositifs transdermiques (Transdermal Drug Delivery Systems (TDDS)), des études expérimentales animales sur la tolérance locale (irritation et sensibilisation) doivent être effectuées (cf. aussi chapitre 6.5.8). Il n'est par ailleurs possible de renoncer à ces études que si le médicament annoncé est identique au médicament de référence.

Enfin, en ce qui concerne les associations médicamenteuses, il est renvoyé à la directive ICH M3. Des évaluations des risques potentiels d'interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques doivent notamment être remises.

6.2.3 Clinical Overview (section 2.5)

Une récapitulation de toutes les données du module 5 doit être soumise dans le Clinical Overview (section 2.5).

PAC sans innovation :

Si la demande d'autorisation se réfère intégralement à la documentation relative à un médicament de référence dûment autorisé, il suffit de résumer dans le Clinical Overview les études qui attestent de l'applicabilité ou de la transmissibilité des données sur le médicament de référence faisant l'objet de la demande. La méthodologie des études invoquées ainsi que leurs résultats doivent être examinés de manière critique et comparés à des résultats provenant de publications.

Le cas échéant, une justification à la possibilité de renoncer à une preuve de l'équivalence thérapeutique doit être donnée dans le Clinical Overview. Doivent être décrits les designs des études présentées dans la demande, conformément aux directives actuelles (cf. annexe « Clinique »), et ce à l'aune des caractéristiques pharmacologiques et galéniques du médicament annoncé. Des informations détaillées à ce sujet peuvent être obtenues notamment dans la directive *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, partie 4.1*.

Le *Clinical Overview* doit également contenir une évaluation critique de la concordance quant aux valeurs et à la variabilité des résultats pharmacocinétiques obtenus avec les données connues figurant dans l'information sur le médicament du médicament de référence ou dans des publications sujettes à peer review (les réimpressions doivent être incluses dans la section 5.4).

Concernant les études d'équivalence thérapeutique, une discussion critique de la sensibilité de l'étude doit être faite, afin de mettre à jour d'éventuelles différences d'efficacité. Le cas échéant, les valeurs relatives aux différences absolues au niveau des critères d'évaluation primaires par rapport à la pertinence clinique (delta) doivent également faire l'objet d'une discussion.

Dans la perspective d'un éventuel biowaiver pour différents dosages, il convient de détailler les propriétés pharmacocinétiques, et en particulier la linéarité de l'absorption sur l'ensemble du champ thérapeutique, et de les prouver à l'aide de références précises. En cas de non-linéarité, il est nécessaire de déterminer si l'augmentation de l'AUC est sur- ou sous-proportionnelle à la dose (cf. *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, partie 4.1.6 Strength to be investigated*). Si pour des raisons de sécurité ou de tolérance, il n'est pas possible de tester de fortes doses chez des volontaires sains, il est recommandé d'effectuer des études avec dose unique ou doses multiples chez des patients (*4.1.1 Alternative Designs*).

PAC avec innovation :

Si la demande porte sur des aspects novateurs par rapport à l'autorisation délivrée au médicament de référence, les documents remis pour démontrer l'efficacité et la sécurité de l'utilisation de ces aspects novateurs du médicament annoncé doivent être examinés en intégralité (conformément au Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif HMV4*) et faire l'objet d'une évaluation critique.

Médicament de référence plus autorisé :

Si la demande d'autorisation se réfère à un médicament de référence qui n'est plus autorisé en Suisse au moment de la soumission de la demande, il faut alors aussi récapituler et évaluer d'un œil critique dans le Clinical Overview les données acquises depuis l'expiration de l'autorisation du médicament de référence, notamment les données publiées sur l'efficacité et la sécurité (p. ex. des rapports sur des effets indésirables). Cette appréciation doit également aborder l'importance du médicament faisant l'objet de la demande par rapport à de nouveaux traitements possibles, apparus dans l'intervalle, et ce, dans les indications revendiquées. Le requérant doit par ailleurs prendre position sur le rapport bénéfice-risque au moment de la demande, en se fondant sur les publications dont il dispose et d'éventuelles lignes directrices de sociétés scientifiques ou des résultats de conférences de consensus.

6.2.4 Non clinical Summary (section 2.6)

Un Non clinical Summary (section 2.6) doit être envoyé, lorsque le requérant soumet des études expérimentales.

6.2.5 Clinical Summary (section 2.7)

Un Clinical Summary doit être envoyé, lorsque la préparation faisant l'objet de la demande se réfère à une préparation qui n'est plus autorisée ou lorsque de nouveaux aspects essentiels sont revendiqués.

6.3 Documentation analytique, chimique et pharmaceutique (module 3)**6.3.1 Généralités**

La qualité analytique, chimique et pharmaceutique d'un médicament contenant un principe actif connu doit être documentée selon l'art. 3 OEMéd. Les lignes directrices de l'ICH et de l'EMA doivent être prises en compte (voir chapitre 7) et les prescriptions de la Ph. Eur. ainsi que de la Ph. Helv. respectées. Si d'autres méthodes sont utilisées, leur équivalence avec celles de la Ph. Eur. et de la Ph. Helv. doit être démontrée.

La présentation des données analytiques, chimiques et pharmaceutiques est définie dans la directive ICH *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use : Quality-M4Q. Quality Overall Summary of Module 2, Module 3 : Quality.*

Pour connaître l'étendue de la documentation à soumettre, se reporter aux chapitres 5.1 à 5.4 plus haut et aux tableaux récapitulatifs du chapitre 7.6.

6.3.2 Remarques concernant le principe actif

Si le requérant recourt à plusieurs fabricants de principes actifs, il doit déclarer des spécifications consolidées applicables à tous les fabricants. Si un point de contrôle comporte plusieurs critères d'acceptation ou méthodes, les contrôles spécifiques au fabricant doivent être référencés auprès du fabricant concerné (p. ex. résidu de solvant, « chez le fabricant X »). (*Guideline on Active Substance Master File Procedure, EMEA/CVMP/134/02 et CPMP/QWP/227/02*).

Pour ce qui est des autres directives concernant l'utilisation d'un Drug Master File (DMF) / Active Substance Master File (ASMF) ou d'un Certificate of Suitability (CoS), se reporter à l'annexe *Guideline on Active Substance Master File Procedure, EMEA/CVMP/134/02 et CPMP/QWP/227/02*.

6.3.3 Impuretés

Les impuretés survenant dans le principe actif et dans le produit fini ainsi que les produits de dégradation susceptibles d'apparaître pendant le stockage doivent être discutés. Les éventuelles différences dans le profil d'impuretés entre le médicament de référence et le médicament faisant l'objet de la demande doivent également être examinées (cf. chapitre 6.3.5). Les monographies des pharmacopées en vigueur, tout comme les directives récentes (p. ex. *ICH Q3, EMEA/CHMP/QWP/251344/2006*) doivent être prises en compte.

6.3.4 Médicament testé

La taille de lot du médicament testé utilisé dans une étude de biodisponibilité ou clinique ne doit pas être inférieure de plus de 10% à la taille du lot industriel pour les formes solides ou comprendre 100 000 unités, la plus grande des deux valeurs devant obligatoirement être retenue. Si un lot industriel devait comprendre moins de 100 000 unités, il faudrait alors employer un lot industriel tout entier. Toute exception doit en outre être dûment justifiée.

En cas d'études de bioéquivalence, la différence de teneur entre le médicament testé et le médicament de référence (déterminée par la méthode d'analyse de libération de lot) ne doit pas être supérieure à 5%.

Les données et documents suivants doivent être soumis pour le médicament testé :

- Composition, fabricant et lieu de fabrication, taille de lot, date de fabrication, date de péremption ou date de retest, numéro de lot, numéro de l'étude avec indication de l'objet et du titre de l'étude.
- Numéro de lot et fabricant du principe actif utilisé pour la fabrication du médicament testé, y compris résultats d'analyses ou certificat d'analyse.
- Justificatif de cohérence entre des lots industriels, de bioéquivalence, de « scale-up », de validation, de stabilité et de production. En cas d'études de bioéquivalence de mêmes formes pharmaceutiques, une comparaison entre le médicament testé et le médicament de référence est requise en sus. Pour les formes pharmaceutiques solides, elle doit prendre la forme d'une comparaison des profils de libération de principes actifs in vitro. L'étude comparative doit porter sur les types de lots suivants : médicament testé contre médicament de référence et lots testés contre lots de validation, de stabilité et/ou industriels. Une comparaison entre le médicament testé et le médicament de référence de formes pharmaceutiques différentes doit également, dans la mesure du possible, être réalisée (p. ex. concernant la teneur, la pureté). Ces expérimentations doivent être réalisées et documentées conformément aux directives pertinentes (cf. Annexe). Les résultats sont à récapituler sous une forme claire.
- Certificat d'analyse du médicament testé utilisé.
- Attestation signée certifiant que le médicament testé utilisé dans l'étude est identique au médicament faisant l'objet de la demande auprès de Swissmedic. Si cette exigence n'est pas pertinente, les différences doivent être décrites et analysées (cf. chapitre 1.1.3 Médicament testé).

6.3.5 Résultats des études toxicologiques et des essais cliniques

Les résultats d'éventuelles études toxicologiques (p. ex. autres formes du principe actif, impuretés) et essais cliniques (p. ex. résultats de l'étude de bioéquivalence ou d'études de corrélation in vitro ou in vivo) doivent être récapitulés dans le module 3 (p. ex. dans 3.2.S.4.5 de la Justification des spécifications / 3.2.P.2 Développement pharmaceutique / 3.2.P.5.6 Justification des spécifications). Les résultats qui figurent dans les modules 4 et/ou 5 doivent, le cas échéant, être référencés.

Un aperçu de cette récapitulation doit être présenté dans le Nonclinical Overview, avec renvoi au chapitre correspondant du Module 3.

6.3.6 Comparabilité entre un médicament de comparaison étranger et le médicament de référence suisse (bridging pharmaceutique)

En cas d'utilisation d'un médicament de comparaison étranger, les données le concernant doivent figurer dans le Module 1 et être mentionnées dans la lettre d'accompagnement. Un tableau récapitulatif des critères de comparaison visant à prouver l'identité entre le médicament de comparaison étranger et le médicament de référence suisse doit également nous être remis.

Un médicament de comparaison étranger peut être utilisé en tant que tel pour autant que les critères de comparaison visant à prouver l'identité avec le médicament de référence suisse suivants soient remplis de manière cumulative :

- 1er Le médicament est autorisé dans un pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent, au sens de l'art. 13 LPTh. Une liste à jour de ces pays est en ligne sur le site web de Swissmedic ;
- 2e Sont indiqués la raison sociale et l'adresse du titulaire de l'AMM du médicament étranger utilisé, la dénomination de la préparation, le pays où il est autorisé, le pays où il est acheté et la source

d'approvisionnement (adresse du grossiste ou de la pharmacie), le numéro d'autorisation, le numéro de lot et la date de péremption ainsi que les certificats d'analyse ;

- 3e En cas d'utilisation du médicament de comparaison étranger dans une étude de bioéquivalence, la preuve de la comparabilité de la composition qualitative et quantitative en principe actif et de la comparabilité de la composition qualitative en excipients doit être apportée. En cas de différences possibles ou avérées, il convient de montrer qu'elles sont sans effet sur l'efficacité, la sécurité et la tolérance. Il est possible pour ce faire de se référer à des textes publiés dans la littérature scientifique ;
- 4e Lorsque des formes pharmaceutiques solides sont utilisées dans une étude de bioéquivalence, les différences de forme pharmaceutique (comprimé, comprimé pelliculé, capsule, etc.) doivent être analysées. Il convient de déterminer la dimension et le poids ainsi que le principe de libération pour les médicaments à libération modifiée ;
- 5e Par ailleurs, pour prouver la similarité, des études in vitro de comparaison de la libération du principe actif doivent être réalisées dans des conditions de pH différentes, conformément à la Guideline on the Investigation of Bioequivalence PMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, partie 4.2 In vitro dissolution tests et Appendix I. Les différences éventuelles concernant les profils de libération du principe actif doivent être expliquées/justifiées. À cette fin, des résultats pharmacocinétiques obtenus in vivo ou des données bibliographiques peuvent être intégrés dans la discussion, afin de relativiser par des données cliniques ces différences dans le comportement de libération et de pouvoir justifier qu'on renonce à faire la preuve complète de l'équivalence pharmaceutique.

6.3.7 Contrôle de la sécabilité des comprimés

Si, dans le cas d'un PAC, les recommandations posologiques sont atteintes avec un demi-comprimé, l'exactitude du dosage doit être démontrée en contrôlant la sécabilité selon les prescriptions de la Pharmacopée Européenne.

6.4 Documentation non clinique et toxicologique (module 4)

La documentation sur les expérimentations pharmacologiques et toxicologiques dont un PAC fait l'objet doit satisfaire aux exigences de l'art. 4 OEMéd et correspondre à l'état présent des connaissances scientifiques. La présentation de données non cliniques est décrite dans la directive ICH *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* ».

Lors de la réalisation des études, il faut tenir compte des lignes directrices de l'ICH et de l'EMA (cf. annexe). S'il s'agit d'études relevant de la sécurité, elles devront être effectuées conformément à l'ordonnance du 18 mai 2005 sur les bonnes pratiques de laboratoire (OBPL).

Les rapports d'étude faisant état des expérimentations non cliniques ainsi que les documents bibliographiques doivent figurer dans le module 4 qui nous est remis.

6.5 Documentation clinique (module 5)

6.5.1 Généralités

La présentation de données cliniques est décrite dans la directive 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 des essais cliniques (propres) réalisés en vue de la demande (p. ex. études de bioéquivalence, études de biodisponibilité comparatives, études de phase III pour justifier de nouvelles indications) doivent être rédigés conformément à la ligne directrice ICH *E3 (Structure and Content of Clinical Study Reports)* comme pour les nouveaux principes actifs (NAS).

Les études réalisées en propre doivent être conformes aux directives de BPC. Elles doivent en outre tenir compte des lignes directrices pertinentes de l'ICH et de l'EMA.

Les directives de l'EMA énumérées dans l'annexe sont brièvement commentées par rapport aux exigences relatives à la documentation clinique d'un PAC.

Les possibilités de justification de la transmissibilité au médicament contenant un principe actif connu faisant l'objet d'une nouvelle demande ou à ses modifications telles que décrites au chapitre 5.6 plus haut des résultats d'études sur le médicament de référence, sont présentées en détail ci-dessous. Sont notamment présentés les points à observer tout spécialement pour la documentation clinique.

6.5.2 Comparabilité pharmacocinétique (bridging pharmacocinétique)

Il est possible, pour un médicament contenant un principe actif connu avec la même indication, le même dosage, la même recommandation posologique et le même mode d'administration que ceux du médicament de référence, de recourir au bridging pharmacocinétique. La preuve pharmacocinétique de la transmissibilité des résultats cliniques de l'efficacité et de la sécurité du médicament de référence repose pour l'essentiel sur des études de bioéquivalence ou des études de biodisponibilité comparatives.

Le niveau de concordance requis dépend aussi bien de la forme pharmaceutique, du mode d'administration, du type de principe actif (ses propriétés physico-chimiques et pharmacologiques), que de la ou des indication(s) revendiquée(s) dans la demande d'autorisation.

C'est la *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1* qui s'applique pour la justification de la bioéquivalence et la réalisation d'études de biodisponibilité ou l'obtention d'une dispense d'étude de bioéquivalence (*biowaiver*) pour un médicament contenant un principe actif connu. Ce document énonce de manière exhaustive les exigences liées au design, à la réalisation et à l'évaluation des études de bioéquivalence pour les formes médicamenteuses (orales) à libération rapide ayant un effet systémique. L'annexe II de ladite directive définit en outre pour les différentes formes médicamenteuses les conditions auxquelles des études de bioéquivalence doivent être effectuées ou selon lesquelles un *biowaiver* peut être accordé. Concernant la dispense d'étude de bioéquivalence (*biowaiver*) basée sur le BCS, c'est l'*Harmonised Guideline M9 « Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers »* de l'ICH qui s'applique.

Des rapports d'analyses pharmacométriques doivent être rédigés selon les directives du *Guideline on Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analyses (CHMP/EWP/185990/06)*.

Si des études de bioéquivalence ou des études de biodisponibilité comparatives sont impossibles, p. ex. parce que le médicament de référence n'est plus disponible sur le marché, il est alors possible de comparer les résultats d'études pharmacocinétiques sur le médicament faisant l'objet de la demande avec des résultats parus dans des publications concernant des études pharmacocinétiques sur le médicament de référence.

6.5.3 Comparabilité pharmacodynamique (bridging pharmacodynamique)

Un *bridging* pharmacodynamique suppose la présence d'un critère d'efficacité quantifiable pour l'efficacité clinique ou d'un biomarqueur reproductible et validé ayant un rapport établi avec l'effet clinique.

Lors de l'examen d'études d'équivalences pharmacodynamiques, Swissmedic examine notamment, outre le bon respect des principes éthiques et scientifiques applicables à tous les essais cliniques, les critères suivants :

- L'étude a été réalisée avec un échantillon suffisamment important, le nombre de sujets à inclure a été établi par des essais préalables ou par une recherche approfondie dans les publications selon des critères scientifiques et statistiques et la planification est bien documentée.
- Avant leur admission dans l'essai clinique, les participants ont fait l'objet d'un examen préliminaire afin d'exclure ceux qui ne répondent pas au principe actif (non responder). La procédure correspondante ainsi que les critères applicables ont été définis de façon prospective dans le protocole de l'étude.
- Si l'étude a été réalisée sur des patients, l'évolution naturelle de la maladie a été prise en compte lors de la planification de la conception de l'étude et la reproductibilité des baselines a été établie.
- L'analyse statistique des résultats a été définie de manière prospective et selon des critères scientifiques reconnus tels qu'appliqués p. ex. aussi dans des études pharmacocinétiques. Le choix des limites d'acceptation pour la décision d'équivalence a été scientifiquement justifié par le requérant dans le protocole de l'étude en tenant compte de la maladie à traiter.

- La méthode de mesure des paramètres pharmacodynamiques est validée quant à sa précision, sa justesse, sa reproductivité, sa spécificité et sa solidité.
- Des paramètres objectifs ont été utilisés, les critères subjectifs comme les échelles ou les *scores* (p. ex. échelles d'évaluation verbales ou échelles visuelles analogiques) ayant été évités dans la mesure du possible.
- Une courbe dose-effet a été déterminée au préalable. Plusieurs doses réparties dans la courbe dose-effet ont été étudiées dans l'étude elle-même. Si une seule dose est étudiée, la comparaison entre le médicament testé et le médicament de référence doit avoir lieu là où des modifications de la dose ou de la concentration ont des effets évidents sur la réponse pharmacodynamique. Ni le médicament testé ni le médicament de référence n'ont engendré une réponse maximale au cours de l'étude, à défaut de quoi il serait impossible de détecter des différences entre les deux médicaments.
- La mesure du critère d'efficacité / biomarqueur a été réitérée et ce, pendant une période adaptée.
- Si la mesure de la réponse pharmacodynamique peut être mesurée en continu sur le principe actif, l'analyse inclut, par analogie avec des études pharmacocinétiques, les paramètres « area under the effect-time curve », la réponse maximale et le temps requis pour atteindre la réponse maximale.
- Les études sont réalisées en double aveugle. Cet aspect est en général plus important pour les études pharmacodynamiques que pour les études pharmacocinétiques puisque les paramètres pharmacodynamiques sont plus aisément influençables.
- Dans les situations dans lesquelles on peut s'attendre à un effet placebo notable, l'étude a été conçue de sorte à comprendre également un groupe placebo.
- Dans la mesure du possible, une conception en cross-over a été choisie et privilégiée par rapport à une comparaison avec des groupes parallèles.
- Aucune adaptation post-hoc des critères d'équivalence n'a été effectuée.

S'il est rare que tous les critères mentionnés dans une étude puissent être remplis, le respect des points susmentionnés accroît la probabilité que les résultats d'une étude puissent être considérés comme acceptables par Swissmedic pour établir une équivalence suffisante entre le médicament testé et le médicament de référence.

6.5.4 Preuve de la comparabilité thérapeutique dans les essais cliniques sur l'efficacité et la sécurité

Bien que la justification de l'équivalence thérapeutique (cf. chapitre 1.1.4) constitue l'objectif réel de la preuve de la transmissibilité des résultats des études selon le chapitre 5.6 plus haut, elle découle dans la plupart des cas de paramètres de substitution comme le taux plasmatique (bridging pharmaco-cinétique, cf. chapitre 6.5.2), dans la mesure où les études requises pour ce faire (études de bioéquivalence / biodisponibilité) sont plus faciles à réaliser et peuvent suivre un schéma généralement reconnu.

Si les taux plasmatiques ne sont pas mesurables ou pertinents pour l'action thérapeutique du principe actif (p. ex. médicaments à action topique) et si aucun paramètre pharmacodynamique judicieux ou validé (cf. chapitre 6.5.3) n'est disponible, il faut alors soumettre, pour apporter les preuves nécessaires, des études comparatives thérapeutiques sur des patients. Les résultats des études comparatives thérapeutiques doivent être comparés à l'aide de tests statistiques adaptés et respecter des limites de non infériorité prédéfinies et médicalement et scientifiquement justifiées.

Les principes suivants peuvent être fixés pour la méthodologie d'études cliniques comparatives :

- Le paramètre cible primaire pour la justification de la non infériorité par l'analyse statistique est un critère pertinent d'un point de vue clinique pour l'indication étudiée, dont la modification au cours du traitement peut être saisie aussi objectivement que possible sur les deux médicaments de comparaison (et év. le placebo). Il s'agira souvent du paramètre utilisé dans les essais cliniques ayant conduit à l'autorisation du médicament de référence. Le choix du paramètre doit dans tous les cas faire l'objet d'une justification scientifique détaillée.
- Le choix des marges de non infériorité a été justifié dans chaque cas, en intégrant obligatoirement dans les réflexions le type et la gravité des indications à traiter par la préparation (y compris

l'évolution naturelle des maladies), les alternatives thérapeutiques disponibles et leur efficacité ainsi que les propriétés pharmacologiques spécifiques du principe actif (marge thérapeutique comprise) et les exigences définies dans des directives ou provenant de publications et généralement connues.

- Il est essentiel de prouver que les paramètres d'efficacité (et éventuellement de sécurité) étudiés permettent de détecter de façon sûre une différence entre les préparations étudiées en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité (assay sensitivity). Notamment lorsque les publications révèlent une faible différence d'efficacité entre le médicament de référence et le placebo, une étude à trois bras incluant un groupe placebo est nécessaire pour démontrer clairement l'assay sensitivity. Une assay sensitivity sera réputée suffisante lorsque, dans l'étude réalisée, une différence d'effet entre le médicament de référence et le placebo statistiquement significative et en conformité avec les données des publications pourra être établie. Les limites delta maximales de non infériorité prédéfinies pour l'étude doivent tenir compte de cette différence attendue.

Concernant les points susmentionnés, il faut tenir compte des directives de l'ICH E 9 *Statistical Principles for Clinical Trials* » et E-10 « *Choice of Control Group and Related Issues*, en particulier du chapitre 1.5 Assay Sensitivity, ainsi que de la ligne directrice du CPMP *Choice of a Non-Inferiority Margin*.

6.5.5 Données d'application

Des données d'application peuvent être soumises pour justifier non pas de la transmissibilité des résultats des études sur le médicament de référence, mais de la sécurité et de l'efficacité du médicament contenant un principe actif connu faisant l'objet de la demande. Dans ce cas, il faut que ces données d'application satisfassent aux critères de qualité suivants :

- Recueil systématique, objectif et ciblé de données avec critères valides et aptes à mesurer la sécurité et l'efficacité
- Échantillon représentatif, pertinent et suffisant de la population cible
- Analyse scientifique standardisée des données

Des « données d'application pertinentes pour l'autorisation », portant sur un grand nombre de patients, sont généralement suffisantes pour répondre à ces exigences.

6.5.6 Documentation bibliographique

L'efficacité et la sécurité du médicament contenant un principe actif connu faisant l'objet de la demande peuvent également être attestées par une documentation bibliographique et/ou des données scientifiques, à condition que le requérant puisse montrer que les résultats sont transmissibles au médicament concerné. Les critères de qualité à remplir par ces données scientifiques sont décrits au chapitre 5.9 plus haut.

6.5.7 Preuve de la tolérance

La preuve de la tolérance suffisante peut, en règle générale, être apportée dans le cadre des études réalisées, même si des exceptions sont possibles (p. ex. pour les dispositifs transdermiques, cf. ci-après).

6.5.8 Formulations avec dispositifs transdermiques

Concernant les dispositifs transdermiques (**Transdermal Drug Delivery Systems**), il est en principe nécessaire de réaliser des études en dose unique et en doses multiples, en particulier pour quantifier une éventuelle accumulation. Par ailleurs, un « replicate design » est habituellement exigé.

Un biowaiver pour d'autres dosages que le plus élevé ne peut être obtenu que si les formulations sont exactement proportionnelles et que la composition est identique. Le dosage doit en outre être proportionnel à la surface de peau effective.

Dans le cas des TDDS, la vitesse de libération effective étant définie par le gradient entre le principe actif dissout sur le patch de test, qui n'est en règle générale pas conçu de manière identique au patch testé, et la peau du patient qui fait office de site d'absorption, les vitesses de libération absolues doivent être connues et comparables pour qu'un biowaiver puisse être octroyé. Ceci vaut en particulier lorsque la vitesse de libération absolue définit explicitement le dosage.

La tolérance locale et l'adhérence peuvent être étudiées dans le cadre des études de bioéquivalence. Des études cliniques spécifiques avec le patch de test sont requises en particulier pour évaluer le potentiel photo-toxique et la sensibilisation au sens immunologique du terme. Par ailleurs, pour déterminer le potentiel d'allergies de contact, des études spécifiques avec utilisation à long terme, telles que des tests cutanés par applications répétées (Repeated Insult Patch Tests, RIPT) chez un grand nombre de patients (n ≈ 100), doivent être réalisées.

7 Annexes

7.1 Principe

Swissmedic applique, pour l'examen des demandes d'autorisation de médicaments contenant des principes actifs connus, les directives et lignes directrices internationales qui reflètent les dernières connaissances scientifiques et techniques acquises. Elles comprennent notamment les versions en vigueur des lignes directrices de l'ICH (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) et de l'EMA (Agence européenne des médicaments) – le comité des médicaments à usage humain (CHMP).

7.2 Directives internationales générales

- [Directives ICH](#)
 - 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
 - Harmonised Guideline M9 « Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers » de l'
- [Guideline on the investigation of bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1](#)
- [WHO Technical Report Series 937](#) – WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations
- [WHO Technical Report Series 937 \(Annex 7, S.347\)](#) Multisource (generic) pharmaceutical products : guidelines on registration requirements to establish interchangeability
- [WHO Technical Report Series 937 \(Annex 8, S.391\)](#) Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms
- [Investigation of Chiral Active Substances 3CC29a](#)
- [Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities \(CPMP/SWP/5199/02 ; EMEA/CHMP/QWP/251344/2006\)](#) :

7.3 Directives de qualité

Les directives mentionnées ci-dessous ont trait aux exigences applicables aux modules 2.3 et 3. On trouvera d'autres directives sur des exigences spécifiques dans la liste synoptique de l'EMA mise en ligne avec les directives de qualité de médicaments à usage humain. Chemin d'accès et lien : [Human Medicines : Scientific Guidelines : Quality Guidelines](#)

Principe actif :

- [Guideline on Control of Impurities of Pharmacopeial Substances : Compliance with the European Pharmacopeial General Monograph Substances for Pharmaceutical Use and General Chapter Control of Impurities in Substances for Pharmaceutical Use \(CPMP/QWP/1529/04\)](#)
- [Active Substance Master File Procedure \(EMEA/CVMP/134/02 Rev 1 ; CPMP/QWP/227/02 Rev 1\)](#)
- [Active Substance Master File Procedure \(EMEA/CVMP/134/02 Rev 2 Consultation ; CPMP/QWP/227/02 Rev 2 Consultation\)](#)

- [Summary of Requirements for Active Substances in the Quality Part of the Dossier \(CHMP/QWP/297/97 Rev. 1/EMA/CVMP/1069/02\)](#)

Produit fini :

- [Note for Guidance on Development Pharmaceuticals \(CPMP/QWP/155/96\)](#)
- [Pharmaceutical Development \(ICH Q8 \(R2\)\) \(EMA/CHMP/167068/2004 – ICH\)](#) (remplace l'annexe)
- [Quality of Modified Release Products A\) Oral Solid Dosage Forms B\) Transdermal Dosage Forms Section I \(Quality\) \(CPMP/QWP/604/96\)](#)
- [Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form \(CPMP/QWP/486/95\)](#)
- [Guideline on Stability Testing : Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products \(CPMP/QWP/122/02, rev 1 corr\)](#)
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003475.pdf

7.4 Directives non cliniques

Les directives mentionnées ci-dessous ont trait, en relation avec différents chapitres des présentes Instructions, aux exigences applicables aux modules 2.4 et 4. On trouvera d'autres directives sur des exigences ou des sous-modules spécifiques dans la liste synoptique de l'EMA sous « [non-clinical guidelines](#) »).

- [ICH Safety and Multidisciplinary \(M3, M4\) Guidelines for Non-Clinical Testing \(vue d'ensemble\)](#)
- [Ordonnance du 18 mai 2005 sur les bonnes pratiques de laboratoire \(OBPL\) RS 813.112.1](#)
- [Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use \(CHMP/SWP/4447/00 corr 1*\)](#)

7.5 Directives cliniques

Les directives mentionnées ci-dessous ont trait, en relation avec différents chapitres des présentes Instructions, aux exigences applicables aux modules 2.5 et 5. On trouvera d'autres directives sur des exigences ou des sous-modules spécifiques dans la liste synoptique de l'EMA sous « [clinical efficacy and safety guidelines](#) ».

- [Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses CHMP/EWP/185990/06](#)
 - [Guideline Choice of a Non-Inferiority Margin CPMP/EWP/2158/99](#)
 - [Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms : Section II \(Pharmacokinetic and clinical evaluation\) CPMP/EWP/280/96](#)
 - [Note for Guidance on the Clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents CPMP/EWP/239/95](#)
 - [Guideline on fixed combination medicinal product CPMP/EWP/240/95 Rev.1](#)
 - [Points to Consider on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Chronic Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease \(COPD\) \(CPMP/EWP/562/98\)](#), ou concernant les exigences spécifiques applicables à la population.
 - [Note for Guidance on Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections \(CPMP/EWP/558/95 rev 1\)](#)
 - [Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products WHO Technical report series, No. 929, 2005: Annex 5](#)
-
- ICH E3 « Structure and Content of Clinical Study Reports »
 - ICH E6 (R1) « Guideline for Good Clinical Practice »
 - ICH E8 « General Considerations for Clinical Trials »
 - Directives ICH E9 « Statistical Principles for Clinical Trials »
 - Directives ICH E10 « Choice of Control Group and Related Issues »
 - ICH M9 Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers

7.6 Tableaux récapitulatifs des exigences relatives aux documents à soumettre

Tableau 1 : Demandes d'autorisation de médicaments contenant des principes actifs connus, qui s'appuient intégralement sur un ou des médicament(s) de référence possédant le même principe actif étant déjà ou ayant été autorisé(s) par Swissmedic en ce qui concerne l'indication, la forme pharmaceutique, la recommandation posologique et le mode d'administration

<i>Demande</i>	<i>Exigences de qualité</i>	<i>Exigences cliniques</i>	<i>Exigences précliniques</i>	<i>IPr / IPa</i>
1a) Renvoi à des résultats d'études d'un médicament de référence autorisé (peut contenir un ou plusieurs principes actifs connus).	Documentation complète de qualité, composée des modules 2.3 + 3 ; des CEP et DMF sont acceptés.	Documents attestant que les résultats des études sur le médicament de référence sont transmissibles au médicament faisant l'objet de la demande (chapitre 5.6).	Récapitulation bibliographique dans le module 2.4 ; justification de la raison pour laquelle aucune étude expérimentale n'a été soumise ; le cas échéant : évaluation spéciale des impuretés et des nouveaux excipients ou des excipients critiques.	Semblables aux IPr / IPa du médicament de référence, différences possibles dans des cas motivés et si justifiées sauf chapitres pertinent pour la sécurité (Grossesse / Allaitement, Données précliniques et Interactions).
1b) Renvoi à un médicament qui était autorisée par Swissmedic ou l'OICM, si plus aucun médicament de référence n'est autorisé au moment de la demande.	Comme 1a)	Comme 1a) mais, en plus : publications parues depuis la date à laquelle le médicament n'a plus été commercialisé sur le marché.	Comme 1a) mais en plus : publications parues depuis la date à laquelle le médicament n'a plus été commercialisé sur le marché.	Rédiger de nouvelles IPr / IPa référencées sur la base des anciennes IPr / IPa du médicament de référence, en incluant les publications récentes ou des préparations de référence étrangères.

Tableau 2 : Demandes d'autorisation de médicaments contenant des principes actifs connus, avec une nouvelle indication ou une indication supplémentaire n'étant pas ou n'ayant pas été autorisée pour le médicament de référence

Demande	Exigences de qualité	Exigences cliniques	Exigences précliniques	Exigences IPr / IPa
2a) Nouvelle indication ou indication supplémentaire d'un médicament contenant un principe actif connu déjà autorisé.	Lorsque le médicament reste le même, Swissmedic dispose de la documentation de qualité. En cas de modifications de la documentation de qualité découlant de la nouvelle indication (p. ex. sécabilité de comprimés), il faut alors soumettre un module 3.2.P complété, accompagné d'un index des modifications.	Pour la nouvelle indication : il faut envoyer les documents énoncés dans le Guide complémentaire <i>Modifications et extensions d'autorisation HMV4</i> , c'est-à-dire des essais cliniques dans le nouveau champ d'application.	Insérer les points critiques pour la sécurité dans le module 2.4 et procéder à une analyse du rapport bénéfice-risque de la nouvelle indication. En cas d'identification récente de nouveaux risques ou de prolongation de la durée d'utilisation, il faut généralement soumettre de nouvelles études expérimentales.	Compléter les IPr / IPa existantes en ajoutant la nouvelle indication et, le cas échéant, les effets sur les aspects pertinents pour la qualité ; sinon, les textes doivent correspondre à ceux des IPr / IPa de la préparation autorisée.
2b) Nouveau médicament contenant un principe actif connu avec une indication supplémentaire par rapport au médicament de référence autorisé ⁷ .	Comme 1a)	Combinaison de 2a) et 1a)	Combinaison de 2a) et 1a)	Combinaison de 2a) et 1a)
2c) Nouveau médicament contenant un principe actif connu avec une indication supplémentaire par rapport à une préparation de référence n'étant plus autorisée ⁸ .	Comme 1a)	Combinaison de 2a) et 1b)	Combinaison de 2a) et 1b)	Combinaison de 2a) et 1b)

⁷ Le médicament de référence est autorisé mais ne comporte pas cette indication supplémentaire.

⁸ Le médicament de référence a été autorisé mais ne comportait pas cette indication supplémentaire.

Tableau 3 : Demandes d'autorisation de médicaments contenant des principes actifs connus, avec un nouveau dosage ou un dosage supplémentaire n'étant pas ou n'ayant pas été autorisé pour le médicament de référence

<i>Demande</i>	<i>Exigences de qualité</i>	<i>Exigences cliniques</i>	<i>Exigences précliniques</i>	<i>Exigences IPr / IPa</i>
3a) Nouveau dosage ou dosage supplémentaire d'un médicament contenant un principe actif connu déjà autorisé.	Il faut soumettre un module 3.2.P complet.	Justification du nouveau dosage et preuve qu'il est adapté et que les résultats des essais cliniques des anciens dosages sont transmissibles au nouveau.	Insérer les points critiques pour la sécurité dans le module 2.4 (en cas de faibles intervalles de sécurité entre l'expérimentation animale et l'utilisation à des fins thérapeutiques).	Ajouter le nouveau dosage dans les IPr / IPa existantes (généralement associé à une nouvelle recommandation posologique). Modifications de la rubrique Données précliniques nécessaires uniquement en cas de nouvelles marges de sécurité.
3b) Nouveau médicament contenant un principe actif connu avec un dosage supplémentaire par rapport à un médicament de référence autorisé.	Comme 1a)	Combinaison de 3a) et 1a)	Combinaison de 3a) et 1a)	Combinaison de 3a) et 1a)
3c) Nouveau médicament contenant un principe actif connu avec un dosage supplémentaire par rapport à un médicament de référence n'étant plus autorisé.	Comme 1a)	Combinaison de 3a) et 1b)	Combinaison de 3a) et 1b)	Combinaison de 3a) et 1b)

Tableau 4 : Demandes d'autorisation de médicaments contenant des principes actifs connus, avec une nouvelle forme pharmaceutique ou une forme pharmaceutique supplémentaire⁹ n'étant pas ou n'ayant pas été autorisée pour le médicament de référence

<i>Demande</i>	<i>Exigences de qualité</i>	<i>Exigences cliniques</i>	<i>Exigences précliniques</i>	<i>Exigences IPr / IPa</i>
4a) Nouvelle forme pharmaceutique d'un médicament contenant un principe actif connu déjà autorisé.	Comme 1a)	Preuve de la transmissibilité des résultats des essais cliniques de la forme pharmaceutique autorisée à la nouvelle forme selon le chapitre 5.6 ou essais(s) clinique(s) autonome(s) pour attester de l'efficacité et de la sécurité selon le Guide complémentaire <i>Modifications et extensions d'autorisation HMV4.</i>	Envoyer, comme pour 1a), des études expérimentales sur la formulation. En plus pour les formes topiques : prendre en compte tout particulièrement la tolérance locale ainsi que l'exposition systémique.	Comme 1a) plus, le cas échéant, les compléments requis dans la rubrique Données précliniques. Indication dans les rubriques Grossesse / Allaitement et Effets indésirables de la nouvelle forme pharmaceutique.
4b) Nouveau médicament contenant un principe actif connu avec une nouvelle forme pharmaceutique ou une forme pharmaceutique supplémentaire par rapport à un médicament de référence autorisé.	Comme 1a)	Combinaison de 4a) et 1a)	Combinaison de 4a) et 1a)	Compléter les IPr / IPa du médicament de référence en ajoutant les données sur la nouvelle forme pharmaceutique [4a) et 1a)].
4c) Nouveau médicament contenant un principe actif connu avec une nouvelle forme pharmaceutique ou une forme pharmaceutique supplémentaire par rapport à un médicament de référence n'étant plus autorisé.	Comme 1a)	Combinaison de 4a) et 1b)	Combinaison de 4a) et 1b)	Combinaison de 4a) et 1b)

⁹ Généralement associée un nouveau dosage, une nouvelle recommandation posologique et une extension de l'indication.

Tableau 5 : Demandes d'autorisation de médicaments contenant des principes actifs connus, avec une nouvelle recommandation posologique ou une recommandation posologique supplémentaire n'étant pas ou n'ayant pas été autorisée pour le médicament de référence

<i>Demande</i>	<i>Exigences de qualité</i>	<i>Exigences cliniques</i>	<i>Exigences précliniques</i>	<i>Exigences IPr / IPa</i>
5a) Nouvelle recommandation posologique d'un médicament contenant un principe actif connu déjà autorisé.	Lorsque le médicament reste le même, Swissmedic dispose de la documentation de qualité. En cas de modifications de la documentation de qualité découlant de la nouvelle recommandation posologique (p. ex. sécabilité de comprimés), il faut soumettre un module 3.2.P complété, accompagné d'un index des modifications.	Pour la nouvelle recommandation posologique, il faut envoyer les documents énoncés dans le Guide complémentaire <i>Modifications et extensions d'autorisation HMV4</i> , c'est-à-dire des essais cliniques sur la nouvelle recommandation posologique.	Insérer les points critiques pour la sécurité dans le module 2.4 et procéder à une analyse du rapport bénéfice-risque de la nouvelle recommandation posologique, en tenant compte tout particulièrement des marges de sécurité.	Comme 1a) mais en plus : ajouter les compléments relatifs à la nouvelle recommandation posologique.
5 b) Nouveau médicament contenant un principe actif connu avec une nouvelle recommandation posologique ou une recommandation pos. supplémentaire par rapport à un médicament de référence autorisé.	Comme 1a)	Combinaison de 5a) et 1a)	Combinaison de 5a) et 1a)	Combinaison de 5a) et 1a)
5c) Nouveau médicament contenant un principe actif connu avec une nouvelle recommandation pos. ou une recommandation pos. supplémentaire par rapport à un médicament de référence n'étant plus autorisé.	Comme 1a)	Combinaison de 5a) et 1b)	Combinaison de 5a) et 1b)	Combinaison de 5a) et 1b)

Tableau 6: Demandes d'autorisation de médicaments contenant des principes actifs connus, avec un nouveau mode d'administration ou un mode d'administration supplémentaire n'étant pas ou n'ayant pas été autorisé pour le médicament de référence

<i>Demande</i>	<i>Exigences de qualité</i>	<i>Exigences cliniques</i>	<i>Exigences précliniques</i>	<i>Exigences IPr/IPa</i>
6a) Nouveau mode d'administration d'un médicament contenant un principe actif connu déjà autorisé.	Lorsque le médicament reste le même, Swissmedic dispose de la documentation de qualité. En cas de modifications de la documentation de qualité découlant du nouveau mode d'administration (p. ex. d'autres aiguilles), il faut soumettre un module 3.2.P complété, accompagné d'un index des modifications.	Il faut soumettre, pour le nouveau mode d'administration, les documents énoncés dans le Guide complémentaire <i>Modifications et extensions d'autorisation HMV4</i> .	Envoyer, comme pour 1a), des études expérimentales sur le nouveau mode d'administration. En plus pour les formes topiques : prendre en compte tout particulièrement la tolérance locale ainsi que l'exposition systémique.	Comme 1a) mais en plus : ajouter les compléments relatifs au nouveau mode d'administration.
6b) Nouvelle préparation contenant un principe actif connu avec un nouveau mode d'administration par rapport à un médicament de référence autorisé.	Comme 1a)	Combinaison de 6a) et 1a)	Combinaison de 6a) et 1a)	Combinaison de 6a) et 1a)
6c) Nouvelle préparation contenant un principe actif connu avec un nouveau mode d'administration par rapport à un médicament de référence n'étant plus autorisé.	Comme 1a)	Combinaison de 6a) et 1b)	Combinaison de 6a) et 1b)	Combinaison de 6a) et 1b)

Tableau 7 : Conditionnement combiné de médicaments contenant des principes actifs connus

<i>Demande</i>	<i>Exigences de qualité</i>	<i>Exigences cliniques</i>	<i>Exigences précliniques</i>	<i>Exigences IPr / IPa</i>
7a) Nouveau conditionnement combiné de deux médicaments indiv. ou plus déjà autorisés, de forme pharmaceutique inchangée ; l'utilisation combinée n'est pas encore autorisée.	Si aucune modification n'est introduite dans les médicaments individuels, il suffit de renvoyer à chacun d'eux et d'indiquer un délai de conservation justifié et l'instruction d'entreposage de l'association médicamenteuse. En cas de modifications (p. ex. de l'emballage primaire), il faut soumettre en plus les modules concernés par ces modifications (p. ex. 3.2.P.1, 3.2.P.2.4, 3.2.P.3.3, 3.2.P.7 et 3.2.P.8), accompagnés d'un index des modifications.	Justification du conditionnement combiné en tenant compte d'interactions pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et cliniques possibles et justification de la supériorité de l'utilisation combinée par la soumission d'essais cliniques selon le Guide complémentaire <i>Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif HMV4</i> et l'art. 6 OEMéd.	Présentation sous forme de bibliographie des bénéfices et des risques potentiels (notamment analyse des risques potentiels liés aux interactions) : renvoi à des données cliniques et précliniques (ICH M3).	Élaborer de nouvelles IPr / IPa référencées à partir des IPr / IPa des différents médicaments.
7b) Comme 7a) sauf que l'utilisation combinée est autorisée.	Comme 7a)	Justification du conditionnement combiné	Justification du conditionnement combiné	Élaborer de nouvelles IPr / IPa référencées à partir des IPr / IPa des différents médicaments.
7c) Nouveau conditionnement combiné de deux médicaments indiv. ou plus n'étant plus autorisés, de forme pharmaceutique inchangée ; l'utilisation combinée est ou a été autorisée.	Comme 1a)	Combinaison de 7b) et 1b)	Combinaison de 7b) et 1b)	Élaborer de nouvelles IPr / IPa référencées à partir des IPr / IPa des différents médicaments.
7d) idem médicaments indiv. contenant un principe actif connu et un NAS.	Comme les nouveaux principes actifs (NAS)	Comme les nouveaux principes actifs (NAS)	Comme les nouveaux principes actifs (NAS)	Comme les nouveaux principes actifs (NAS)

Tableau 8 : Associations médicamenteuses contenant des principes actifs connus

Demande	Exigences de qualité	Exigences cliniques	Exigences précliniques	Exigences IPr / IPa
8a) Nouvelle association médicamenteuse composée de deux principes actifs connus ou plus, autorisés, associés en une forme pharmaceutique dont l'utilisation combinée n'est pas encore autorisée.	Comme 1a)	Preuve de la supériorité de l'association par rapport aux médicaments individuels. Envoyer en général des essais cliniques conformes au Guide complémentaire <i>Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif HMV4</i> et à l'art. 6 OEMéd (chapitre 5.5).	Présentation sous forme de bibliographie des bénéfices et des risques potentiels (notamment analyse des risques potentiels liés aux interactions) : renvoi à des données cliniques et précliniques (ICH M3).	Adapter les IPr / IPa en se référant aux médicaments de référence (élaborer et référencer de nouvelles IPr / IPa).
8b) Nouvelle association médicamenteuse composée de deux principes actifs connus, ou plus, autorisés et dont l'utilisation combinée est déjà autorisée.	Comme 1a)	Justification de l'association médicamenteuse et documents attestant que les résultats des études sur les médicaments de référence sont transmissibles au médicament faisant l'objet de la demande.	Présentation sous forme de bibliographie des bénéfices et des risques potentiels ; renvoi à des données cliniques et précliniques (ICH M3) et en tenant compte de nouveaux risques potentiels (p. ex. allongement de l'intervalle QT).	Nouvelles IPr / IPa avec références aux IPr/IPa des différents médicaments, complétées par les indications sur l'association.
8c) Nouvelle association médicamenteuse composée de deux principes actifs connus, ou plus, n'étant plus autorisés et dont l'utilisation combinée est ou a été autorisée.	Comme 1a)	Combinaison de 8b) et 1b)	Combinaison de 8b) et 1b)	Combinaison de 8b) et 1b)
8d) Association de principes actifs connus et de nouveaux principes actifs.	Comme les nouveaux principes actifs (NAS)	Comme les nouveaux principes actifs (NAS)	Comme les nouveaux principes actifs (NAS)	Comme les nouveaux principes actifs (NAS)