

Sommaire

1	Terminologie, définitions, abréviations	2
1.1	Abréviations.....	2
2	Introduction et objet.....	3
3	Champ d'application	3
4	Base légale.....	3
5	Conditions liées à la réalisation d'une procédure rapide d'autorisation et questions relatives à la procédure.....	3
5.1	Conditions matérielles	3
5.2	Conditions formelles liées à la tenue d'un AAA.....	5
5.3	Traitement de la demande d'AAA	5
5.4	Déroulement de l'AAA (voir les détails en annexe)	6
5.5	Association d'une demande d'AAA à une demande de PAP.....	6
5.6	Émoluments pour l'AAA.....	6
5.7	Dépôt de la demande d'autorisation après approbation de la demande de réalisation d'une PRA.....	6
6	Demande présentée dans le cadre d'une procédure rapide d'autorisation.....	7
6.1	Aspects formels et documents à soumettre	7
6.2	Phases d'examen.....	7
6.3	Délais d'examen	7
6.4	Phase d'étiquetage entre le préavis et la décision d'autorisation	7
6.5	Analyse d'échantillons	7
6.6	Phase après la procédure rapide d'autorisation.....	7
7	Délais.....	8
8	Émoluments.....	8
9	Annexe 1	9
9.1	Déroulement de l' <i>Accelerated Application Hearing</i> (AAA) : instructions	9
10	Annexe 2	11
10.1	Déroulement de l'AAA / de la PRA.....	11
10.2	Annexe relative au libellé des indications dites « agnostiques » ou « non dépendantes du tissu touché » (<i>tissue agnostic indications</i>).....	13
10.3	Arbre décisionnel.....	14
10.4	Interprétation du critère de l'art. 7, let. c OMéd en cas de demande de PRA dans le cadre d'un AAA	15

Suivi des modifications

Version	Valable et définitif à partir du	Description, remarques (rédigées par l'auteur)	Paraphe de l'auteur
7.0	01.07.2021	Précisions concernant le processus / le déroulement de l'AAA	fg/gf/ru/zsa
6.0	01.04.2021	L' <i>Accelerated Application Hearing</i> remplace la demande de PRA	fg/gf/ru/zsa
5.0	01.11.2020	Intégration d'un arbre décisionnel et de critères permettant de choisir entre PRA et autorisation à durée limitée dans les annexes 9.3 et 9.4.	stb
4.0	23.09.2019	Position du SMC sur les indications dites « agnostiques » en oncologie	ru
3.0	01.08.2019	Chiffre 5.7 : les demandes de PRA de médicaments ODS font l'objet d'une exonération des émoluments forfaitaires puisqu'il s'agit de préparations bénéficiant du statut de médicament orphelin, mais le supplément d'émoluments dû pour la PRA sera par contre facturé.	fg
2.0	12.06.2019	Chapitre 4.2 : précision des exigences formelles Chapitre 5.3 : informations complémentaires concernant la période de soumission des réponses à la liste de questions Chapitre 5.5 / 5.6 : apport de précisions concernant l'analyse d'échantillons	fg/rc
1.2	08.01.2019	Modification des délais applicables aux demandes d'autorisation fournis a posteriori (diagramme de flux)	fg/rc
1.1	01.01.2019	Précision concernant la planification de la soumission après approbation de la demande Précision concernant les critères de demande de PRA	fba/fg/rc
1.0	01.01.2019	Mise en œuvre de l'OPTh4	fg

1 Terminologie, définitions, abréviations

1.1 Abréviations

AAA	<i>Accelerated Application Hearing</i>
ADL	Autorisation à durée limitée
AE	<i>Adverse event</i> (effet indésirable)
LoQ	<i>List of Questions</i> (liste de questions)
LPT _h	Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (LPT _h ; RS 812.21)
NAS	<i>New Active Substance</i> (nouveau principe actif)
OE-Swissmedic	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 14 septembre 2018 sur ses émoluments (RS 812.214.5)
OMéd	Ordonnance du 21 septembre 2018 sur les médicaments (RS 812.212.21)
ODS	<i>Orphan Drug Status</i> (statut de médicament orphelin)
PAP	Procédure avec annonce préalable
PRA	Procédure rapide d'autorisation
SAE	<i>Serious adverse event</i> (effet indésirable sévère)
TEAE	<i>Treatment-emergent adverse event</i> (effet indésirable survenant au cours du traitement)
TS	Traitement standard

2 Introduction et objet

La procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament à usage humain peut prendre la forme d'une procédure rapide d'autorisation (PRA) lorsque les critères énoncés à l'art. 7 OMéd sont remplis. Une demande déposée dans le cadre d'une PRA doit contenir la même documentation scientifique et est examinée selon les mêmes critères qu'une demande déposée dans le cadre de la procédure « ordinaire ». Une planification préalable et ciblée des ressources permet toutefois de rationaliser la procédure d'examen. Contrairement à la procédure d'autorisation « ordinaire », une PRA doit donc être demandée préalablement à Swissmedic dans le cadre d'un *Accelerated Application Hearing* (AAA) et la réalisation d'une PRA doit être approuvée par Swissmedic.

Le **chapitre 5** du présent guide complémentaire décrit, d'une part, les conditions et les critères à remplir pour qu'une demande de PRA puisse être approuvée et expose, d'autre part, le déroulement précis du meeting prévu avec le requérant (AAA) pour le traitement de cette demande (détails concernant le déroulement de l'AAA au chapitre 9). Le chapitre 6 présente quant à lui les exigences de forme et de fond qui doivent être satisfaites par une **demande d'autorisation** d'un médicament dans le cadre d'une PRA ainsi que le déroulement de l'examen.

Pour Swissmedic, ce guide complémentaire servira avant tout d'outil pour appliquer les dispositions légales de manière uniforme et selon le principe d'égalité de traitement. Pour le requérant, cette publication vise à présenter de manière transparente les exigences à satisfaire pour que sa demande soit traitée le plus rapidement et efficacement possible par Swissmedic.

3 Champ d'application

Le présent Guide complémentaire s'applique aux demandes relatives à des médicaments à usage humain soumises au secteur Mise sur le marché de Swissmedic.

4 Base légale

La procédure rapide d'autorisation est régie par l'art. 7 OMéd.

5 Conditions liées à la réalisation d'une procédure rapide d'autorisation et questions relatives à la procédure

5.1 Conditions matérielles

Pour qu'un médicament à usage humain ou ses modifications puissent être examinés dans le cadre d'une procédure rapide d'autorisation, il faut, conformément à l'art. 7 OMéd, que **l'ensemble** des critères suivants soient remplis :

- a. *[...] il s'agit de la prévention ou du traitement prometteur contre une maladie grave, invalidante ou mortelle.*

Ce critère est rempli lorsqu'on peut supposer que le mode de prévention, le traitement ou la thérapie concerné(e) permettra de réduire de manière importante le risque d'invalidité ou de décès. La preuve doit en être apportée dans des essais cliniques par un ou plusieurs critères d'évaluation primaires (voir critère c).

- b. *Les possibilités de traitement avec des médicaments autorisés sont soit insatisfaisantes, soit inexistantes.*
 - Absence de possibilités de traitement :
ne s'applique qu'aux maladies pour lesquelles il n'existe aucune possibilité de traitement avec des médicaments autorisés ou pour lesquelles les traitements non médicamenteux (comme une opération) ne sont pas curatifs.
 - Possibilités de traitement insatisfaisantes :
les possibilités de traitement existantes avec des médicaments autorisés peuvent être insatisfaisantes à plus d'un titre, par exemple du fait d'un effet insuffisant, d'une sécurité insatisfaisante ou de l'absence de traitement standard bien établi. La nouvelle possibilité de

traitement revendiquée doit significativement améliorer les options thérapeutiques sur la base de nouvelles découvertes (voir aussi critère c).

c. *L'utilisation du nouveau médicament promet un bénéfice thérapeutique élevé.*

▪ Bénéfice thérapeutique élevé :

le bénéfice thérapeutique dépasse de façon cliniquement pertinente le bénéfice du traitement autorisé à ce jour / du traitement standard actuel (base de comparaison). Ce fait doit être considéré comme vraisemblable à l'aune de la documentation clinique transmise et sans qu'il faille procéder à une évaluation détaillée des données. Lors de l'évaluation des données cliniques, on utilisera comme base de comparaison non seulement le groupe témoin de l'étude clinique, mais aussi tous les traitements par des médicaments autorisés dans la ou les indications revendiquées (utilisés en monothérapie ou en association) qui sont disponibles en Suisse à la date du dépôt de la demande d'AAA. L'entreprise doit fournir un tableau récapitulatif mettant en regard les résultats de l'étude relatifs à l'efficacité (critères d'évaluation acceptés par les autorités réglementaires) et à la sécurité (en plus des TEAE, TEAE de grade 3 à 5, SAE et TEAE avec une issue fatale) avec les données obtenues avec les traitements par des médicaments autorisés disponibles en Suisse. Cette obligation s'applique notamment lorsque l'étude clinique présentée ne comprenait pas de groupe témoin. On entend par TS le traitement par les médicaments au bénéfice d'une autorisation ordinaire ou à durée limitée dans l'indication correspondante qui sont disponibles en Suisse. La date déterminante pour l'évaluation de l'existence d'un bénéfice thérapeutique élevé est la date de soumission de la demande d'AAA. Si le TS a changé entre la période à laquelle l'étude soumise a été réalisée et la date à laquelle la demande d'AAA est déposée, le requérant doit prouver que le médicament pour lequel il sollicite une PRA offre un bénéfice thérapeutique supérieur à celui offert par le nouveau TS (TS actuel).

▪ Pertinence clinique de l'étude :

un ou plusieurs critères d'évaluation principaux doivent montrer que le médicament a offert un bénéfice thérapeutique élevé lors des études cliniques.

En l'occurrence, les trois aspects suivants doivent être réunis :

- 1er les critères d'évaluation sélectionnés doivent être pertinents *sur le plan clinique* ;
- 2e les événements liés aux critères d'évaluation doivent survenir suffisamment souvent pour permettre d'évaluer l'effet du traitement ;
- 3e il faut pouvoir identifier un lien de cause à effet entre le traitement et l'effet clinique.

L'analyse de la *pertinence clinique* s'appuie sur la symptomatologie et la pratique clinique et scientifique correspondante. La population cible conformément à l'indication revendiquée doit comprendre des patients présentant l'entité pathologique correspondante, établie et clairement définie. Ce n'est que lorsqu'il est impossible d'étudier des critères d'évaluation solides sur le plan clinique (la survie globale, par exemple) en y consacrant des ressources raisonnables que des paramètres de substitution bien établis cliniquement, validés scientifiquement et reconnus dans des lignes directrices internationales peuvent également convenir pour démontrer la pertinence clinique du traitement. Selon le contexte clinique, il peut par exemple s'agir de l'impact du traitement sur le quotidien du patient ou de la progression de la maladie.

Lors d'une demande d'AAA pour une PRA prévue, les biomarqueurs ne suffisent généralement pas à eux seuls pour définir un tableau clinique établi. Les sous-groupes clairement délimités, comme les sous-groupes de tumeurs d'une entité avec des mutations spécifiques, constituent toutefois une exception. Swissmedic reconnaît que le diagnostic moléculaire revêt une importance croissante dans la pratique clinique, notamment en oncologie, et revoit ses procédures réglementaires en permanence. S'agissant de la problématique des demandes portant sur des indications dites « agnostiques » ou « non dépendantes du tissu touché » (« *tissue agnostic indication* » ou « *tissue independent indication* », en anglais), nous vous renvoyons à l'annexe 9.2.

Pour que la demande de réalisation d'une PRA puisse être approuvée, le requérant doit dans tous les cas attester séparément pour chaque indication revendiquée que les critères a, b (description / évaluation du contexte médical) et c (description / évaluation du médicament pour lequel une PRA est sollicitée par rapport aux traitements autorisés / au TS) sont tous remplis.

5.2 Conditions formelles liées à la tenue d'un AAA

Pour une procédure rapide d'autorisation, la tenue préalable d'un AAA est en principe obligatoire. La demande d'AAA doit être déposée 2 à 12 mois avant la demande d'autorisation afin que la sécurité en matière de planification et de procédure puisse être garantie. La demande d'AAA doit être soumise par écrit à Swissmedic par le requérant ou par une personne dûment mandatée par lui. La demande doit être justifiée sur la base d'éléments scientifiques et étayée par la documentation requise. Les documents suivants doivent être fournis :

- a) Une lettre d'accompagnement dans laquelle la ou les indications prévues pour la Suisse doivent être décrites le plus précisément possible. Le libellé de l'indication ou des indications prévues doit s'appuyer sur la population de l'étude examinée et les résultats de l'étude doivent en apporter la preuve. Par ailleurs, la lettre d'accompagnement doit faire référence, le cas échéant, aux demandes d'autorisation introduites auprès d'autres autorités, ou à des questions ou décisions de ces dernières.
- b) Une argumentation indiquant dans quelle mesure le médicament faisant l'objet de la demande d'autorisation remplit tous les critères d'une PRA. Le requérant doit spécifiquement prendre position sur chacun des critères énoncés à l'art. 7, let. a à c OMéd (voir point 5.1). L'argumentation doit être étayée par des données disponibles et par des références (p. ex. résumé d'une étude pivot) et doit comporter, en règle générale, au maximum 15 pages.
- c) Si plusieurs indications sont revendiquées pour le médicament, il faut montrer que l'ensemble des critères énoncés à l'art. 7, let. a à c OMéd est rempli pour chaque indication.
- d) Les premiers résultats pertinents d'études en cours (pour lesquelles on ne dispose pas encore de rapports d'étude complets ou intermédiaires selon ICH-E3) doivent être soumis en même temps s'ils sont disponibles (voir aussi critère c au chapitre 5.1).
- e) Une vue d'ensemble des données prévues pour la future demande d'autorisation : liste, sous forme de tableau, accompagnée d'un bref descriptif des études pivots, nombre de patients pour les résultats relatifs à l'efficacité et à la sécurité en précisant s'il s'agit de rapports intermédiaires ou de rapports d'étude finaux. À cet égard, il est possible d'utiliser le tableau figurant dans le module CTD 5.1 « *Table of All Clinical Studies* » comme modèle. Les études pivots doivent être fournies au format ICH E3 lors de la soumission de la demande d'autorisation.
- f) Ébauche de l'information professionnelle du médicament ou du résumé des caractéristiques du produit (*Summary of Product Characteristics*).

5.3 Traitement de la demande d'AAA

La réception de la demande d'AAA est confirmée au requérant, puis la documentation est contrôlée sur le plan formel. Swissmedic décide dans un délai 30 jours suivant l'achèvement du contrôle formel de la demande si les critères requis pour la tenue d'un AAA sont remplis. La décision de tenue d'un AAA et, le cas échéant, la confirmation de la date sont communiquées au requérant au plus tard 10 jours avant le meeting. L'AAA a lieu dans les locaux de Swissmedic ou, le cas échéant, par conférence téléphonique.

Si Swissmedic accepte sans réserve la demande du requérant relative à l'examen de sa demande d'autorisation dans le cadre d'une PRA, et si l'évaluation de la documentation soumise ne fait ressortir aucun aspect nécessitant d'être éclairci, Swissmedic peut renoncer à la tenue d'un AAA. Dans ce cas, Swissmedic prononce directement une décision d'approbation concernant la demande de réalisation d'une PRA. L'approbation est consignée dans le procès-verbal de décision, qui est joint en annexe à la décision, dont il fait partie intégrante.

5.4 Déroutement de l'AAA (voir les détails en annexe)

Dans le cadre de l'AAA, Swissmedic examine avec le requérant si, compte tenu des documents fournis, les conditions énoncées à l'art. 7, let. a à c OMéd sont remplies et si une PRA est possible. Le requérant peut prendre position sur l'argumentation de Swissmedic et, le cas échéant, présenter des contre-arguments justifiant la réalisation d'une PRA.

Sur la base du résultat provisoire de l'examen des documents soumis avec la demande d'AAA ainsi que de l'argumentation complémentaire présentée au requérant à l'AAA, Swissmedic décide de façon contraignante à l'occasion de l'AAA si une PRA peut être acceptée ou non.

La décision prise par Swissmedic est consignée par écrit dans le procès-verbal et, le cas échéant, justifiée à satisfaction de droit. En apposant sa signature (électronique, le cas échéant) sur le procès-verbal de décision, le requérant confirme avoir été informé de tous les motifs de la décision de Swissmedic dans le cadre de l'AAA. Le requérant confirme avoir pris oralement position sur la décision prévue et avoir donc suffisamment bénéficié du droit d'être entendu. Le procès-verbal de décision est signé aussi bien par Swissmedic que par le requérant. Swissmedic présuppose donc qu'au moins une personne / un représentant autorisé(e) à décider et à signer participe à l'AAA du côté du requérant.

À la suite de l'AAA, la décision sera notifiée par écrit au requérant. Le procès-verbal de décision (= justification de la décision) dressé lors de l'AAA et signé par Swissmedic et le requérant est joint en annexe à la décision concernant la demande de réalisation d'une PRA, dont il fait partie intégrante.

5.5 Association d'une demande d'AAA à une demande de PAP

Une demande de PAP peut être déposée en même temps qu'une demande d'AAA soumise en vue d'une procédure rapide d'autorisation (PRA) selon l'art. 7 OMéd. Pour ce faire, le requérant doit fournir simultanément l'ensemble des informations et pièces nécessaires pour la demande d'AAA en vue d'une PRA et pour la demande de PAP.

Si Swissmedic rejette la demande de réalisation d'une PRA lors de l'AAA, le requérant n'aura ainsi pas à présenter après coup une demande de réalisation d'une PAP.

Swissmedic exige que, dans le cas d'une décision de rejet de la demande de réalisation d'une PRA, le requérant confirme le maintien de sa demande de PAP dans un délai de sept jours après réception de la décision de rejet.

Si la PRA lui est refusée lors de l'AAA, le requérant peut également décider après l'AAA de solliciter la réalisation d'une PAP. De plus, les informations données dans le Guide complémentaire *Procédure avec annonce préalable H MV4* s'appliquent.

5.6 Émoluments pour l'AAA

Les frais engagés par Swissmedic dans le cadre de l'AAA sont facturés au requérant sur la base du travail administratif et scientifique occasionné. Le calcul est effectué conformément à l'art. 4 OE-Swissmedic.

5.7 Dépôt de la demande d'autorisation après approbation de la demande de réalisation d'une PRA

Lorsqu'une demande de PRA est approuvée, la demande d'autorisation peut être envoyée au plus tôt après deux mois et doit être déposée au plus tard douze mois après la date de la décision d'approbation de la PRA. Le requérant doit faire connaître par écrit à Swissmedic, le plus tôt possible mais un mois au moins avant d'envoyer sa demande d'autorisation, la date (jour précis) où il envisage d'envoyer cette dernière. Par la même occasion, le requérant doit indiquer si des documents relatifs à la qualité, aux données précliniques (ERA et/ou modules 2.4/2.6/4) et un RMP seront fournis, afin que Swissmedic puisse recruter tous les reviewers spécialisés nécessaires pour examiner la demande. Swissmedic vérifiera la disponibilité des ressources en personnel nécessaires au cours de la période

d'examen et confirmera la date de dépôt de la demande d'autorisation ou proposera une autre date, le cas échéant.

Le requérant peut au besoin demander à Swissmedic un entretien préliminaire dans le cadre d'un Presubmission Meeting afin de discuter du dossier. Un tel Presubmission Meeting a pour objet de faire en sorte que la demande d'autorisation soit aussi complète que possible lors de son envoi et ne donne lieu à aucune objection formelle (voir le Guide complémentaire *Meeting entre requérants et collab. du secteur Mise sur le marché HMV4*).

6 Demande présentée dans le cadre d'une procédure rapide d'autorisation

6.1 Aspects formels et documents à soumettre

À la date convenue, le requérant envoie à Swissmedic la demande d'autorisation en PRA, accompagnée de tous les documents requis pour ce type de demande. L'institut recommande aux requérants qui envisagent de soumettre une demande au format eCTD mais qui n'ont encore aucune expérience ou ont seulement une expérience limitée de cette procédure de remettre à temps (au moins trois semaines avant l'envoi de la demande) une séquence-test afin d'éviter un dépassement des délais dû à des irrégularités techniques.

6.2 Phases d'examen

L'examen se déroule conformément aux processus décrits dans le Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif HMV4* ou le Guide complémentaire *Modifications et extensions d'autorisation HMV4*.

6.3 Délais d'examen

Les délais sont ceux énoncés dans le Guide complémentaire *Délais applicables aux demandes d'autorisation HMV4*. Les périodes de soumission publiées sur le site Internet de Swissmedic doivent être respectées pour l'envoi des réponses à la Liste de questions. Pour pouvoir avoir la garantie que sa demande sera traitée dans les délais, le requérant doit en outre communiquer à Swissmedic la date à laquelle il transmettra ses réponses au préavis.

6.4 Phase d'étiquetage entre le préavis et la décision d'autorisation

Le requérant reprend les textes remaniés ou corrigés par Swissmedic de l'information sur le médicament et des éléments des emballages. Les discussions sur les corrections introduites par Swissmedic dans les textes de l'information sur le médicament peuvent retarder le processus d'autorisation.

6.5 Analyse d'échantillons

Swissmedic renonce à une analyse expérimentale des échantillons durant cette phase. Toutefois, le requérant est informé, dans le préavis, des échantillons et des documents à présenter, le cas échéant, après l'autorisation pour examen par Swissmedic.

6.6 Phase après la procédure rapide d'autorisation

Le cas échéant, le requérant transmet spontanément des échantillons du premier lot commercialisé dans son emballage d'origine après autorisation du médicament (= premier lot commercial) et toutes les substances requises pour l'analyse, ainsi que les certificats d'analyses conformément à la liste accompagnant le préavis.

Swissmedic analyse les échantillons et transmet les résultats au titulaire de l'autorisation.

De son côté, le titulaire de l'autorisation satisfait dans les délais requis aux charges énoncées dans la décision.

7 Délais

Les délais sont fixés par le Guide complémentaire *Délais applicables aux demandes d'autorisation H MV4*.

8 Émoluments

Les émoluments selon l'OE-Swissmedic s'appliquent.

Pour les demandes de nouvelle autorisation de médicaments bénéficiant du statut de médicament orphelin (ODS) dans le cadre de la PRA, seul le supplément est facturé, mais pas les émoluments forfaitaires.

9 Annexe 1

9.1 Déroulement de l'*Accelerated Application Hearing* (AAA) : instructions

Avant l'AAA

- L'audition a lieu 6 à 8 semaines après la réception de la demande d'AAA. L'AAA dure deux heures au maximum (les deux délais étant compris dans ce temps). Swissmedic confirme l'AAA par écrit au requérant au plus tard 10 jours avant la date de l'audition. Swissmedic transmet au requérant la marche à suivre pour solliciter l'accès à la plateforme SharePoint.
- Le requérant présente sous forme de diapositives de présentation l'argumentaire justifiant qu'il remplit les critères énoncés à l'art. 7, let. a à c OMéd pour solliciter la PRA envisagée, et téléverse les diapositives de cette présentation sur la plateforme SharePoint au plus tard cinq jours avant l'AAA.
- Swissmedic rédige le projet du procès-verbal de décision au format Word peu de temps avant le début de l'AAA et le place sur la plateforme SharePoint afin de permettre au requérant de le modifier pendant l'AAA.

Lors de l'AAA

- Lors de l'audition, la personne responsable de la demande présente les diapositives préparées pour solliciter la réalisation d'une PRA.
- Si Swissmedic émet des demandes de précisions afin de clarifier les données fournies, le requérant doit y répondre de manière différenciée lors de l'AAA. Aucune donnée supplémentaire ou nouvelle n'est cependant acceptée lors de l'AAA.
- En s'appuyant sur le résultat provisoire de son examen, Swissmedic indique ensuite au requérant si les exigences énoncées à l'art. 7, let. a à c OMéd sont satisfaites, et s'il peut accepter sa demande de réalisation d'une PRA.
- Le requérant peut exposer son point de vue au sujet de l'argumentaire de Swissmedic et faire valoir, le cas échéant, des contre-arguments justifiant la réalisation de la PRA sollicitée.
- Pendant l'AAA, le requérant consigne sa position et les points pertinents de la discussion de manière concise dans le procès-verbal de décision placé sur SharePoint.
- Sur la base du résultat provisoire de l'examen des documents soumis ainsi que de l'argumentaire complémentaire présenté par le requérant pendant l'AAA, Swissmedic rend une décision juridiquement contraignante lors de l'audition. Pour la prise de décision, Swissmedic dispose d'un délai de 15 minutes après discussion des données avec le requérant.
- À l'issue de ce délai, Swissmedic communique la décision oralement au requérant. La décision est consignée par écrit dans le procès-verbal de décision. Si l'évaluation de la demande de réalisation d'une PRA se solde par un refus, Swissmedic peut recommander au requérant d'introduire sa demande d'autorisation selon une autre procédure (autorisation à durée limitée [ADL], par exemple).
- Après la communication de la décision par Swissmedic, un délai de 15 minutes est octroyé au requérant pour lui permettre de discuter de la décision et, le cas échéant, de la proposition relative à la sollicitation d'une autre procédure d'autorisation sans la présence de Swissmedic.

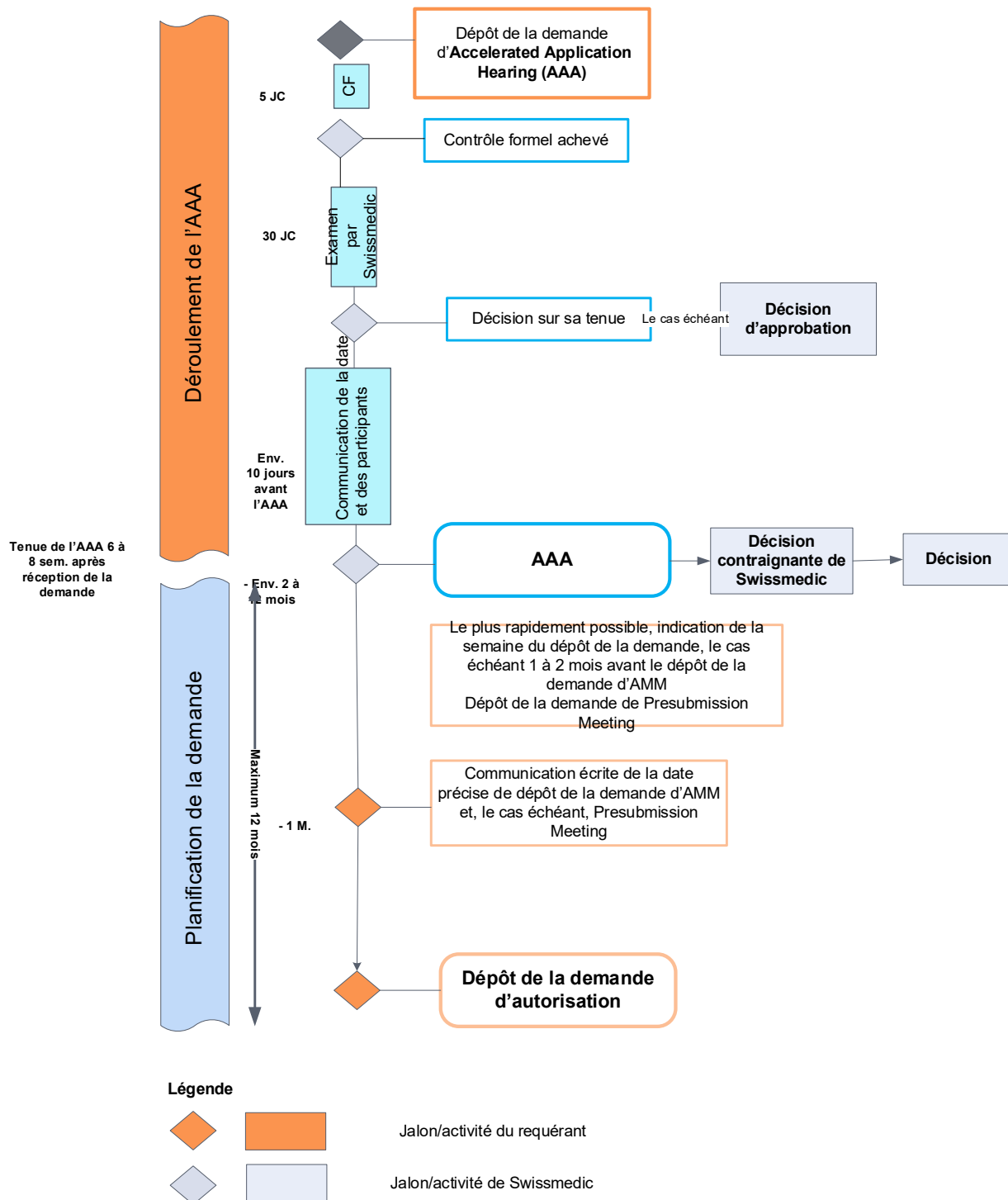
- Le requérant peut aussi décider de basculer vers une procédure visant à obtenir une ADL lors de l'AAA. S'il ne souhaite pas prendre la décision d'opter pour une procédure visant à obtenir une ADL pendant l'AAA, il peut aussi solliciter cette procédure dans le cadre d'une nouvelle demande d'AAA introduite ultérieurement. De même, si la PRA lui est refusée lors de l'AAA, le requérant peut également décider de solliciter plus tard une PAP.
- Le procès-verbal de décision rédigé par le requérant pendant l'AAA est relu et complété si besoin est par Swissmedic. Le procès-verbal final est signé par le requérant et par Swissmedic lors de l'AAA.

Après l'AAA

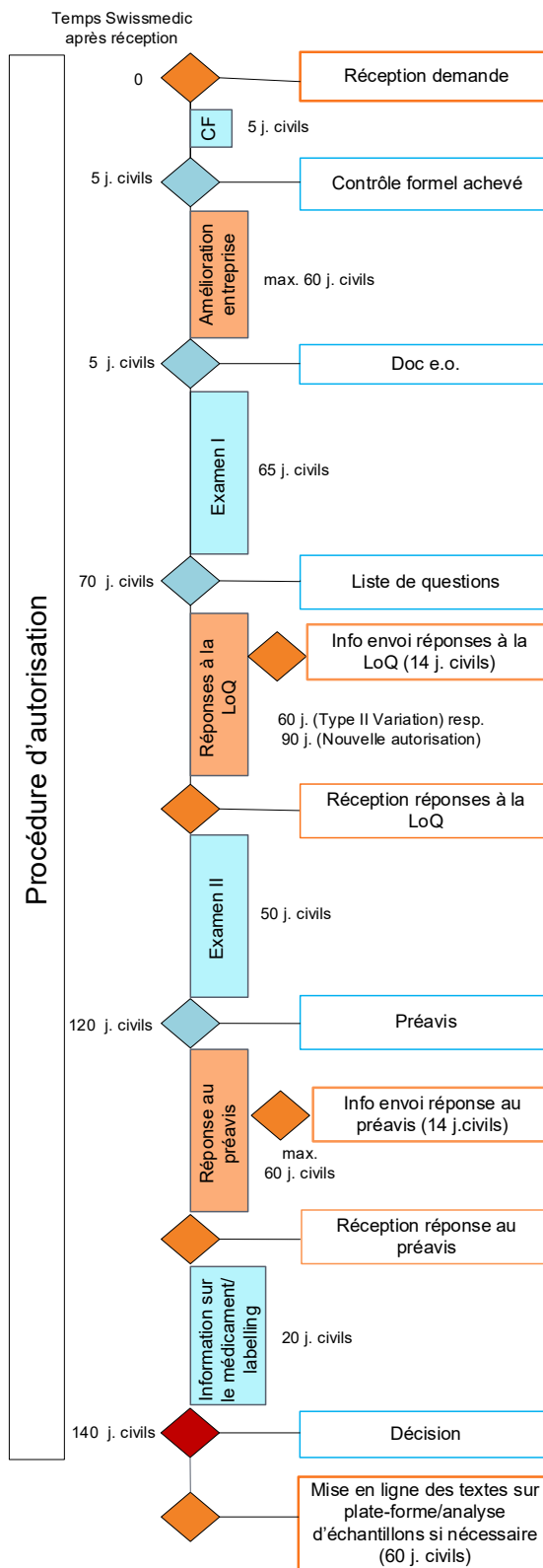
- Après l'AAA, Swissmedic signifie au requérant le résultat de l'audition dans une décision écrite contraignante. Le procès-verbal de décision rédigé et signé lors de l'AAA fait partie intégrante de la décision sur la demande de réalisation d'une PRA et est annexé à cette dernière.

10 Annexe 2

10.1 Déroulement de l'AAA / de la PRA



Après réception de la demande



10.2 Annexe relative au libellé des indications dites « agnostiques » ou « non dépendantes du tissu touché » (*tissue agnostic indications*)

Définition

Le libellé d'une indication dite « agnostique » ou « non dépendante du tissu touché » se caractérise par le fait qu'il décrit une population de patients porteurs d'une anomalie moléculaire particulière qui ne se limite pas à une entité tumorale localisée et spécifique à un tissu, mais est censée s'appliquer à toutes les entités tumorales, indépendamment de leur localisation (p. ex. : « le médicament A est indiqué chez tous les patients dont les tumeurs présentent l'anomalie génétique xyz »).

Dépôt de la demande

Bien que le dépôt d'une demande PRA ne soit en principe pas exclu pour une indication agnostique, il fera l'objet d'un examen approfondi au cas par cas au regard des critères énoncés à l'art. 7, let. a à c OMéd (voir les directives ci-après).

Directives concernant le respect des critères énoncés à l'art. 7, let. a à c OMéd

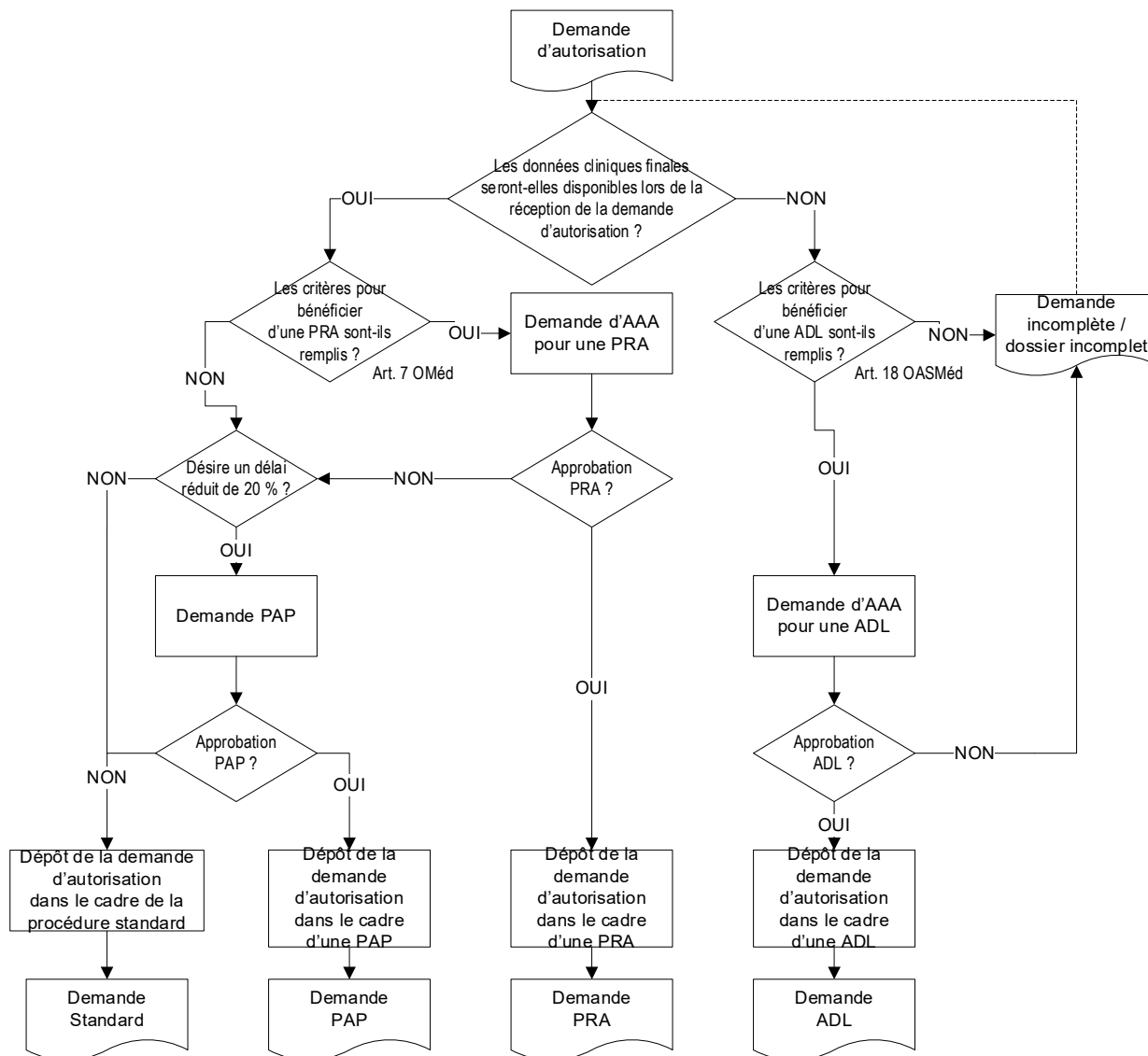
Une maladie ou un sous-groupe d'une maladie peut être considéré comme « reconnu » ou « établi » dans le contexte d'un libellé d'indication indépendante du tissu touché lorsque cette maladie ou ce sous-groupe se distingue nettement des autres sous-groupes en termes de pronostic, de traitement et d'évolution et que le médicament fait preuve d'une efficacité générale. Il incombe au requérant de présenter les données nécessaires pour le prouver en intégrant dans la discussion les directives spécialisées pertinentes.

La validité du libellé d'une indication agnostique ou indépendante du tissu touché au regard des critères a à c est appréciée au cas par cas, sur la base des données probantes présentées. La preuve incontestable de l'efficacité du médicament, qui doit reposer principalement sur le mécanisme d'action sur l'anomalie moléculaire, indépendamment du type de tumeur, et entraîner une réponse clinique, doit être fondée sur les données recueillies chez un nombre suffisant de patients, d'une part en cas de tumeurs périphériques et de tumeurs localisées dans le système nerveux central et, d'autre part, en présence de tissus d'origine différents (sarcomes, carcinomes, éventuellement tumeurs hématologiques).

Contrairement à l'autorisation à durée limitée (ADL, voir Guide complémentaire *Autorisation à durée limitée d'un médicament à usage humain HMV4*, annexe 12.4), la procédure rapide d'autorisation (PRA) prévoit la délivrance d'une autorisation ordinaire. Swissmedic vérifie donc de manière approfondie l'exhaustivité des données présentées pour prouver l'efficacité chez un nombre suffisant de patients en présence de localisations tumorales répondant aux critères précités et de différents tissus d'origine.

10.3 Arbre décisionnel

Le **niveau de finalisation du dossier de données cliniques** lors de la réception de la demande d'autorisation est un critère déterminant pour établir si une PRA ou une ADL s'applique. Si les études cliniques pertinentes pour l'obtention de l'autorisation sont terminées et ont été analysées (ce qui inclut les CSR) au moment du dépôt de la demande, une PRA est possible. En revanche, si des études cliniques sont toujours en cours lors de la soumission de la demande d'autorisation, une ADL est nécessaire.



10.4 Interprétation du critère de l'art. 7, let. c OMéd en cas de demande de PRA dans le cadre d'un AAA

Le niveau de finalisation du dossier de données cliniques étant différent si la demande est déposée dans le cadre d'une PRA ou d'une ADL (voir chapitre 9.3), les exigences relatives à l'**estimateur ponctuel** (*point estimate*) de l'efficacité et de la sécurité et à sa **dispersion** (en règle générale, intervalle de confiance à 95 %) varient également.

- A.** Une **approbation de la demande de PRA** est probable lorsque l'estimation ponctuelle est nettement supérieure aux données correspondantes pour le TS et que les intervalles de confiance **ne se chevauchent pas**.
- B.** Un **rejet de la demande de PRA** est probable lorsque l'estimation ponctuelle est certes plus élevée, mais que les intervalles de confiance se **chevauchent**.
- C.** Une **approbation de la demande de procédure d'ADL** est probable lorsque l'estimation ponctuelle de l'efficacité et de la sécurité est nettement supérieure aux données correspondantes pour le TS. Un chevauchement des intervalles de confiance (TS – ADL) est toutefois possible dans ce cas.
- D.** Un **rejet de la demande de procédure d'ADL** est probable lorsque la supériorité de l'estimation ponctuelle est mineure et que les intervalles de confiance chevauchent nettement ceux correspondant au TS.

L'efficacité et la sécurité du TS actuel servent toujours de base de comparaison pour présenter le bénéfice thérapeutique élevé escompté avec le médicament revendiqué (critère c). La supériorité de l'effet du médicament pour lequel une PRA est sollicitée face au TS doit être cliniquement pertinente pour que la demande de PRA puisse être acceptée dans le cadre d'un AAA. Les intervalles de confiance (TS – PRA) ne doivent pas se chevaucher.

La différence nécessaire entre l'effet du TS et celui du médicament revendiqué dans le cadre d'une PRA en termes de sécurité et d'efficacité dépend de la situation clinique, des médicaments autorisés et disponibles sur le marché dans chaque indication et de la prévalence et de l'incidence de la maladie en question. Lorsque le requérant a sollicité une PRA dans le cadre d'un AAA et dispose des données finales des études au moment du dépôt de la demande d'autorisation, le bénéfice thérapeutique élevé doit pouvoir être clairement évalué à la seule vue des données de qualité soumises.

Lorsque les données finales sont disponibles (PRA), on attend fondamentalement des effets statiquement éprouvés. En revanche, lorsque la demande est fondée sur des données intermédiaires (ADL), il se peut qu'une évaluation statistique finale ne puisse pas encore être présentée, en particulier si des études sont toujours en cours.

