

**Sommaire**

<b>1</b>	<b>Abréviations.....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Introduction et objet.....</b>	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Champ d'application .....</b>	<b>3</b>
<b>4</b>	<b>Partie 1 : demande de procédure rapide d'autorisation.....</b>	<b>3</b>
4.1	Critères à remplir pour une PRA.....	3
4.2	Aspects formels et documents à envoyer pour une demande de PRA.....	4
4.3	Traitement de la demande de PRA.....	4
4.4	Émoluments dus pour la demande .....	5
4.5	Planification de la soumission après approbation de la demande .....	5
<b>5</b>	<b>Partie 2 : soumission de la demande d'autorisation en PRA .....</b>	<b>5</b>
5.1	Aspects formels et documents à soumettre .....	5
5.2	Phase d'examen.....	5
5.3	Délais d'examen .....	5
5.4	Phase d'étiquetage entre le préavis et la décision d'autorisation .....	5
5.5	Analyse d'échantillons .....	5
5.6	Phase postérieure à l'autorisation.....	6
5.7	Émoluments dus pour la demande d'autorisation .....	6
<b>6</b>	<b>Annexe .....</b>	<b>7</b>
6.1	Déroulement de la PRA .....	7
6.2	Annexe relative au libellé des indications dites « agnostiques » ou « non dépendantes du tissu touché » ( <i>tissue agnostic indications</i> ).....	8

**Suivi des modifications**

Version	Valable et définitif à partir du	Description, remarques (rédigées par l'auteur)	Paraphe de l'auteur (initiales)
4.0	23.09.2019	<b>Position du SMC sur les indications dites « agnostiques » en oncologie</b>	ru
3.0	01.08.2019	<b>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.</b>	fg
2.0	12.06.2019	<b>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</b>	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	<b>Mise en oeuvre de l' OPTH4</b>	fg

**1 Abréviations**

LoQ	<i>List of Questions</i> (liste de questions)
LPTH	Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (LPTH; 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)
PRA	Procédure rapide d'autorisation

**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 PRA, lorsque les critères énoncés à l'art. 7 OMéd sont remplis. Une demande déposée dans le cadre d'une PRA doit satisfaire aux mêmes exigences en matière de documentation qu'une demande déposée dans le cadre de la procédure normale et l'examen de la demande ne diffère pas non plus de celui réalisé lors de demandes déposées dans le cadre de la procédure normale. Une planification préalable et ciblée des ressources permet toutefois de rationaliser la procédure d'examen. Contrairement à la procédure normale, une PRA doit être demandée préalablement à Swissmedic, qui doit approuver la demande de PRA.

La partie 1 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, d'autre part, le déroulement de la procédure concernant une demande de PRA.

La partie 2 présente quant à elle les exigences de forme et de fond qui doivent être satisfaites par une **demande d'autorisation** d'un médicament sous forme de 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 Partie 1 : demande de procédure rapide d'autorisation

### 4.1 Critères à remplir pour une PRA

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 conditions suivantes soient remplies :

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.

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

- 1e 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 de procédure rapide d'autorisation, 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 6.2.

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.
- c) *L'utilisation du nouveau médicament promet un bénéfice thérapeutique élevé.*
- Bénéfice thérapeutique élevé :  
le bénéfice thérapeutique dépasse de façon cliniquement pertinente le bénéfice des traitements autorisés ou du traitement standard avec des médicaments autorisés. Ce fait doit être considéré comme vraisemblable à l'aune de la documentation clinique transmise et sans qu'il faille évaluer les données détaillées.

## 4.2 Aspects formels et documents à envoyer pour une demande de PRA

La demande de procédure rapide d'autorisation doit être soumise avant la demande d'autorisation, afin de permettre une planification du déroulement de la demande.

La demande doit être soumise par écrit à Swissmedic par le requérant ou par une personne / entreprise dûment mandatée par lui et porter la mention suivante : « Demande de réalisation d'une procédure rapide d'autorisation (PRA) ».

La demande doit être justifiée sur la base d'éléments scientifiques et documentée.

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 prévue 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. 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) Les premiers résultats pertinents<sup>1</sup> d'études en cours doivent être soumis en même temps s'ils sont disponibles. Pour l'évaluation de la demande de PRA, ceux-ci ne sont toutefois pas étudiés dans le détail, mais sont utilisés à titre d'information complémentaire.
- d) 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.
- e) Ébauche de l'information professionnelle du médicament ou du résumé des caractéristiques du produit (*Summary of Product Characteristics*).

## 4.3 Traitement de la demande de PRA

La réception de la demande est confirmée au requérant par Swissmedic et la documentation est examinée. Swissmedic décide dans un délai de 30 jours si les critères requis pour une PRA sont remplis ou non. La décision est communiquée au requérant par préavis ou, si la demande est approuvée sans conditions particulières, directement par une décision d'approbation. Dans le cas d'un préavis, le requérant a la possibilité de soumettre une prise de position dans un délai de 30 jours. La décision correspondante est ensuite délivrée.

<sup>1</sup> [Pas encore de rapports d'étude complets ou intermédiaires disponibles selon ICH-E3](#)

#### **4.4 Émoluments dus pour la demande**

Les émoluments pour le traitement de la demande de PRA sont fixés par l'OE-Swissmedic.

#### **4.5 Planification de la soumission après approbation de la demande**

Lorsqu'une demande de PRA est approuvée, la demande d'autorisation peut être envoyée au plus tôt après deux mois mais au plus tard dans un délai de six mois suivant la date de la décision d'approbation de 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, le jour (date précise) où il enverra 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*).

### **5 Partie 2 : soumission de la demande d'autorisation en PRA**

#### **5.1 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.

#### **5.2 Phase 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*.

#### **5.3 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.

#### **5.4 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.

#### **5.5 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.

## **5.6 Phase postérieure à l'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.

## **5.7 Émoluments dus pour la demande d'autorisation**

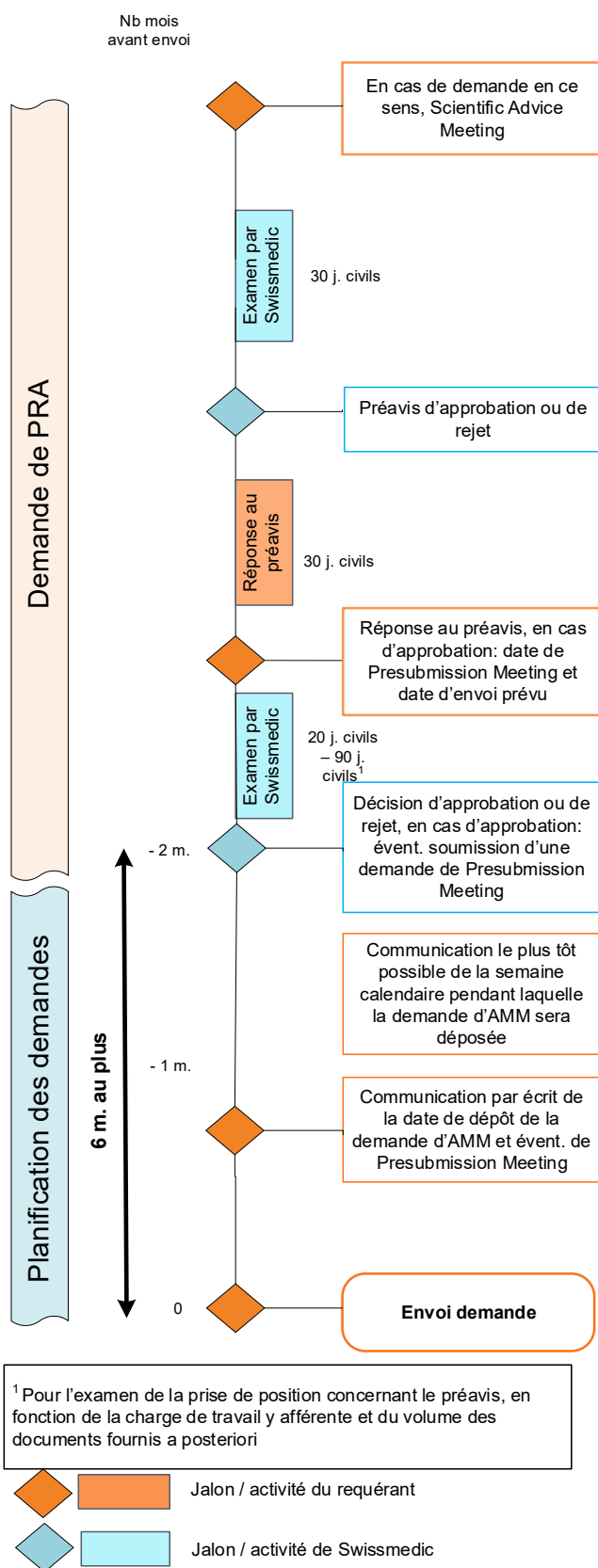
Les émoluments dus sont facturés conformément à l'OE-Swissmedic.

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

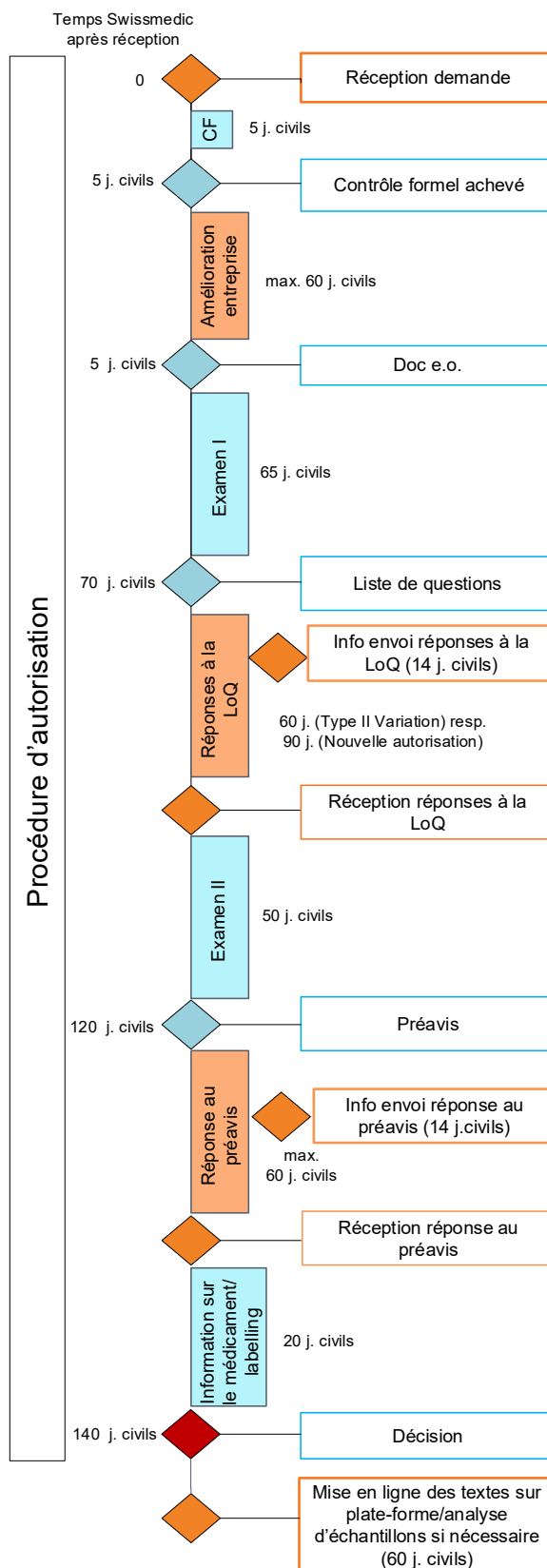
## 6 Annexe

### 6.1 Déroulement de la PRA

#### Déroulement du processus de demande en PRA



#### Après réception de la demande



## 6.2 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 de procédure rapide d'autorisation 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 a à c de l'article 7, chapitre 2 OMéd (voir les directives).

### Directives concernant le respect des critères a à c de l'article 7, chapitre 2 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 (voir Guide complémentaire *Autorisation à durée limitée d'un médicament à usage humain H MV4*, annexe 8.4), la procédure rapide d'autorisation 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 et de tissus d'origine répondant aux critères précités.