

Aide-mémoire Exigences ZL TpP GT GVO

Numéro d'identification : BW313_00_996
Version : 1.0
Date de validité : 20.04.2023

Sommaire

1	Terminologie, définitions, abréviations	2
2	Objet, Introduction	4
3	Champ d'application	5
4	Documents connexes.....	5
5	Description.....	6
5.1	Exigences relatives au module 1	9
5.2	Exigences relatives au module 2	13
5.3	Exigences relatives au module 3	15
5.4	Exigences relatives au module 4	20
5.5	Exigences relatives au module 5	21
6	ANNEXE I	25

1 Terminologie, définitions, abréviations

CTD	Common Technical Document ¹ (CTD)
ERA(R)	Évaluation d'impact environnemental (rapport)
Excipients pour l'emploi	Ce vocable recouvre, outre les matrices, les dispositifs médicaux ou les substances annexes, toutes les autres substances contenues dans le produit fini et dont le mode d'action n'est pas le mode d'action primaire de l'ensemble (p. ex. facteurs de croissance, collant de fibrine, etc.)
Forme pharmaceutique	Forme galénique, par exemple suspension cellulaire, équivalent de peau humaine double couche, etc.
LPTH	Loi sur les produits thérapeutiques, loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux, RS 812.21
Matière de départ	Lors de thérapies cellulaires et de cultures cellulaires, on entend par matière de départ le produit biologique à partir duquel la substance active est fabriquée, en l'occurrence des organes, tissus ou cellules prélevés chez le patient lui-même (transplant autogénique), un donneur (transplant allogénique) ou un animal (transplant xénogénique). Lors de TG <i>in vivo</i> , il s'agit de composants obtenus à partir de vecteurs viraux ou non-viraux et de microorganismes génétiquement modifiés comme des cellules de production et/ou d'emballage, des plasmides, des cellules microbiennes recombinantes, etc. Lors de TG <i>ex vivo</i> , ce sont les cellules (autologues, allogéniques ou xénogéniques) et les vecteurs utilisés pour les modifier génétiquement.
OGM	On entend par organismes génétiquement modifiés, au sens strict, les bactéries et les virus génétiquement modifiés. En application de

¹ Voir 'Volume 2B, Notice to Applicants, Presentation and format of the dossier, Common Technical Document (CTD)' de la Commission européenne

l'ordonnance sur la dissémination dans l'environnement (ODE), un OGM est un organisme dont le matériel génétique a été modifié par des techniques génétiques, d'une manière qui ne se produit pas naturellement par croisement ou par recombinaison naturelle.

Conformément à l'art. 6 de l'ordonnance sur les médicaments (OMéd), les demandes d'autorisation de médicaments renfermant des OGM doivent satisfaire aux exigences de la LPT_h en sus de celles de l'art. 28 ODE. En tant qu'autorité compétente, Swissmedic dirige et coordonne la procédure d'autorisation de mise sur le marché en prenant en considération l'ODE

PSUR	Periodic Safety Update Report
SmPC	Summary of Product Characteristics
Substance active	On entend par substance active la substance qui exerce l'activité thérapeutique, comme des cellules manipulées (au terme d'un processus d'expansion cellulaire par exemple) d'une thérapie cellulaire ou d'un TrSt issu d'une culture cellulaire, des cellules génétiquement modifiées d'une TG <i>ex vivo</i> ou une séquence active d'acides nucléiques d'un produit de TG <i>in vivo</i> (plasmide, ou virus ou microorganisme génétiquement modifié, par exemple).
Substances annexes pour la production	Le terme « substance annexe » désigne tout produit (p. ex. facteurs de croissance, cytokines, liquides vecteurs, etc.), à l'exception des dispositifs médicaux, qui entre en contact avec des organes, tissus ou cellules au cours de leur obtention, de leur conservation, de leur préparation, de leur transformation ou de leur conditionnement avant leur utilisation thérapeutique chez l'homme mais qui n'apparaît pas dans le produit final
TG	<p>Thérapie génique. On entend par médicament de thérapie génique un médicament biologique qui présente les caractéristiques suivantes :</p> <p>a) il comprend un principe actif qui consiste en un acide nucléique recombinant ou qui en contient, et qui est utilisé chez l'être humain ou qui est administré à ce dernier pour réguler, réparer, remplacer, ajouter ou supprimer une séquence d'acides nucléiques.</p> <p>b) son action thérapeutique, prophylactique ou diagnostique est directement liée à la séquence d'acides nucléiques recombinants qui le contient ou au produit qui résulte de l'expression de cette séquence. Le médicament prêt à l'emploi se compose d'un plasmide ou d'un vecteur viral (thérapie génique <i>in vivo</i>), ou encore de cellules génétiquement modifiées (thérapie génique <i>ex vivo</i>) qui, dans leur emballage primaire final, sont formulés pour être utilisés à des fins médicales. Le médicament prêt à l'emploi peut être combiné à un dispositif médical ou à un dispositif médical implantable actif. En application de l'art. 2, let. c de la loi sur les produits thérapeutiques (LPT_h), cette dernière s'applique également aux procédés thérapeutiques comme la thérapie génique qui</p>

sont directement liés aux produits thérapeutiques. Le Conseil fédéral peut édicter des dispositions spécifiques à cet égard.

TrSt

Transplant standardisé. Selon l'art. 3 Loi sur la transplantation, les transplants standardisés sont définis comme des produits fabriqués à partir d'organes, de tissus ou de cellules d'origine humaine ou animale, qui peuvent être standardisés ou dont le processus de fabrication peut être standardisé. La définition du transplant standardisé qui est énoncée dans la loi sur la transplantation a été élargie en accord avec l'OFSP de la manière suivante (définition opérationnelle) :

« Est réputé transplant standardisé (TrSt) tout produit destiné à être transféré à l'homme et qui est composé de ou qui contient des organes, cellules ou tissus vitaux ou autres, autogènes, allogènes ou xénogènes fabriqués selon des processus standardisés. Généralement ces organes, tissus ou cellules ont été soumis à une importante manipulation, de sorte que leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles originales sont modifiées (selon la définition énoncée dans l'annexe I au règlement 1394/2007 de l'UE du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante), ou les cellules ou tissus ne reprennent pas la / les même(s) fonction(s) physiologique(s) fondamentale(s) du donneur au transplanté. Il peut s'agir en l'occurrence de produits de thérapie cellulaire somatique ou de thérapie génique *ex vivo* (en vertu de la directive 2003/63/CE, annexe I, 4ème partie) ainsi que d'ingénierie tissulaire (« tissue engineering ») conformément au règlement précité de l'UE sur les médicaments de thérapie innovante. » Les TrSt servent notamment à restaurer, à améliorer ou à influencer les fonctions physiologiques de l'organisme par une action pharmacologique, immunologique ou métabolique sur l'être humain. Ils peuvent aussi être utilisés pour remplacer des tissus humains ainsi que pour traiter ou prévenir des maladies, des blessures ou des handicaps

Voie d'administration Type d'application, p. ex. implantation, usage intradermique, implantation percutanée, perfusion intraveineuse, etc.

2 Objet, Introduction

Le présent aide-mémoire vise donc à expliquer les exigences relatives aux documents d'autorisation dans la perspective de l'envoi d'une demande d'autorisation pour des TrSt/TG/OGM. Ces recommandations sont en outre régulièrement adaptées compte tenu des besoins qui apparaissent.

3 Champ d'application

Les présentes recommandations s'appliquent aux transplants standardisés (TrSt), aux médicaments de thérapie génique (TG) ainsi qu'aux médicaments qui sont issus d'organismes génétiquement modifiés (OGM) ou qui renferment des OGM – soit en abrégé les TrSt/TG/OGM – qui sont destinés à un usage humain et qui nécessitent une autorisation de mise sur le marché délivrée par Swissmedic.

La loi sur la transplantation précise dans son art. 49 qu'en sus des dispositions énoncées dans cet art., celles des art. 3, 5 à 33, 58 à 67, et 84 à 90 de la loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (LPTh) s'appliquent aussi aux transplants standardisés. Conformément à l'art. 49, al. 3, la manipulation de transplants standardisés issus d'organes, de tissus ou de cellules d'origine humaine est également régie par les art. 36 à 41 et 53 à 57 LPTh. Ainsi, les exigences en matière d'autorisation de mise sur le marché des transplants standardisés ont été rapprochées de celles applicables aux médicaments.

Toutefois, étant donné la spécificité des TrST/TG/OGM, certaines des exigences nécessitent une adaptation, car le type et le volume des données analytiques, non cliniques et cliniques nécessaires pour prouver la qualité, la sécurité et l'efficacité de ces produits sont spécifiques et doivent prendre en considération les caractéristiques biologiques et fonctionnelles de ces produits.

Le présent aide-mémoire concerne exclusivement les organes, tissus et cellules qui répondent à la définition des transplants standardisés (TrSt) ainsi que les thérapies géniques et les médicaments à base d'OGM. Une liste non exhaustive de transplants qui ne correspondent pas à la définition des TrSt est dressée à l'annexe I du présent document.

4 Documents connexes

Des informations (guides complémentaires et aide-mémoire) et des formulaires relatifs à l'autorisation des transplants standardisés, des médicaments de thérapie génique (TG) et des médicaments issus d'organismes génétiquement modifiés (OGM) ou contenant des OGM sont disponibles sur le site Internet de Swissmedic → Services et listes → Documents et formulaires → Transplants standardisés. Les délais applicables sont fixés dans le Guide complémentaire « ZL000_00_014f_WL Guide complémentaire Délais applicables aux demandes d'autorisation HVM4 ». En cas d'objections formelles, un délai de 60 JC au maximum est accordé au requérant pour y remédier. Aucune prolongation de délai ne peut être accordée au-delà.

Procurations d'entreprises : un requérant peut donner procuration à un tiers pour que ce dernier soumette des demandes ou des déclarations en son nom. Dans ce cas, la procuration correspondante doit être jointe à la soumission.

Signatures : les lettres d'accompagnement, formulaires et autres documents requérant une signature originale doivent être envoyés sur papier et munis de la signature originale d'une personne ayant droit de signature. Les documents ne doivent pas impérativement être signés par une personne disposant du droit de signature selon le registre de commerce. Les signatures peuvent aussi être apposées par une personne dûment habilitée par le requérant. Pour les utilisateurs du portail eGov Swissmedic, les conditions fixées par contrat s'appliquent.

Accusé de réception : Swissmedic n'envoie pas d'accusé de réception. Les titulaires d'autorisation peuvent vérifier le statut de leurs demandes en ligne sur le portail eGov Swissmedic. De plus amples informations à ce sujet figurent sur le site Internet de Swissmedic ainsi que dans le guide sur le portail eGov Swissmedic.

Des informations sur les demandes de **procédure rapide d'autorisation** (PRA) et de **statut de médicament orphelin** (ODS) figurent dans les Guides complémentaires « ZL104_00_002f_WL Guide complémentaire Procédure rapide d'autorisation HMV4 » et « ZL100_00_002f_WL Guide complémentaire Médicament orphelin HMV4 », qui sont disponibles sur le site Internet de Swissmedic → Services et listes → Documents et formulaires → Transplants standardisés → Autorisations TrSt/TG/OGM → Demandes et meetings OPTH4.

Pour des informations relatives à la soumission de **demandes de modifications**, nous vous renvoyons au Guide complémentaire « ZL300_00_001f_WL Guide complémentaire Modifications et extensions d'autorisations HMV4 » sur le site Internet de Swissmedic → Services et listes → Documents et formulaires → Transplants standardisés → Autorisations TrSt/TG/OGM → Modifications et extensions d'autorisation OPTH4.

Pour des informations concernant le **renouvellement** d'une autorisation ou la **renonciation** à celle-ci, vous pouvez consulter le Guide complémentaire « ZL201_00_001f_WL Guide complémentaire Renouvellement d'autorisation et renonciation, changement de statut entre autorisation principale et autorisation d'exportation HMV4 » sur le site Internet de Swissmedic → Services et listes → Documents et formulaires → Transplants standardisés → Autorisations TrSt/TG/OGM → Renouvellement d'autorisation et renonciation, changement de statut entre autorisation principale et autorisation d'exportation OPTH4.

5 Description

Vous pouvez soumettre la documentation soit sous forme papier accompagnée d'une copie électronique, soit sous forme eCTD. Pour plus d'informations concernant les exigences et le format veuillez vous référer au site Internet de Swissmedic → Services et listes → Services eGov ou Portail Swissmedic. En outre, vous trouverez de plus amples informations dans le Guide complémentaire « ZL101_00_005f_WL Guide complémentaire Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif HMV4 » ou « ZL000_00_020f_WL Guide complémentaire Exigences formelles HMV4 » et dans le tableau « ZL000_00_006f_VZ Liste des documents à soumettre HMV4 ».

Formats des soumissions: synthèse

		Portail eGOV	eCTD	Papier	
				Original sur papier avec copie eDok	Envoi au format papier uniquement
Module 1 partie Ia/Ib au format papier	Lettre d'accompagnement, formulaires, etc., chacun en	--	1 exemplaire	1 exemplaire	1 exemplaire
	Projets de texte IPR/IPA/IMV, chacun en	--	--	1 exemplaire	1 exemplaire
	Emballages, chacun en	--	--	1 exemplaire	1 exemplaire
	Agrafes (trombones)	--	Autorisé	Autorisé	Pas autorisé
Documentation sur papier (modules 2 à 5 ou parties 1c à IV)		--	--	1 exemplaire	1 exemplaire
Documentation électronique sur CD/DVD (modules 1 à 5 ou parties I à IV)		--	1 exemplaire	1 exemplaire	--
Documentation électronique transmise via le portail eGov (modules 1 à 5 ou parties I à IV)		1 exemplaire			
Pages de garde (modules 1 à 5 ou parties I à IV)		--	--	--	1 page de garde par section
Intercalaires (modules 2 à 5 ou parties 1c à IV)		--	--	--	1 intercalaire par section
Documents Word supplémentaires Emballages (format PDF aussi accepté) et/ou IPR/IPA/IMV		Contenus dans le dépôt au format électronique	Sur support de données eCTD	Sur support de données avec DOC électronique	Sur support de données

Par ailleurs, le module 1 de la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un TrST/TG/OGM doit être soumis dans l'une des langues officielles suisses. Les modules 2 à 5 peuvent en revanche être rédigés en anglais. De plus, si le requérant renonce à présenter certaines parties ou certains chapitres du CTD, il est tenu de justifier sa décision.

Les documents doivent être adressés à :

Swissmedic
 Institut suisse des produits thérapeutiques
 Division Services d'inspection et autorisations (IBE)
 Case Manager, Section Transplants
 Hallerstrasse 7
 3012 Berne

Les certificats d'autorisation (CA) ne sont envoyés que sur demande expresse du requérant. Ce service est payant. Si le requérant désire qu'on lui envoie un CA, il doit l'indiquer explicitement dans la lettre d'accompagnement pour tous les types de demande.

Vous pouvez soumettre la documentation soit sous forme papier accompagnée d'une copie électronique, soit sous forme eCTD. Pour plus d'informations concernant les exigences et le format veuillez vous référer au site Internet de Swissmedic → Services et listes → Services eGov ou Portail Swissmedic. En outre, vous trouverez de plus amples informations dans le Guide complémentaire « ZL101_00_005f_WL Guide complémentaire Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif HMV4 » ou « ZL000_00_020f_WL Guide complémentaire Exigences formelles HMV4 » et dans le tableau « ZL000_00_006f_VZ Liste des documents à soumettre HMV4 ».

Formats des soumissions: synthèse

		Portail eGOV	eCTD	Papier	
				Original sur papier avec copie eDok	Envoi au format papier uniquement
Module 1 partie Ia/Ib au format papier	Lettre d'accompagnement, formulaires, etc., chacun en	--	1 exemplaire	1 exemplaire	1 exemplaire
	Projets de texte IPR/IPA/IMV, chacun en	--	--	1 exemplaire	1 exemplaire
	Emballages, chacun en	--	--	1 exemplaire	1 exemplaire
	Agrafes (trombones)	--	Autorisé	Autorisé	Pas autorisé
Documentation sur papier (modules 2 à 5 ou parties 1c à IV)		--	--	1 exemplaire	1 exemplaire
Documentation électronique sur CD/DVD (modules 1 à 5 ou parties I à IV)		--	1 exemplaire	1 exemplaire	--
Documentation électronique transmise via le portail eGov (modules 1 à 5 ou parties I à IV)		1 exemplaire			
Pages de garde (modules 1 à 5 ou parties I à IV)		--	--	--	1 page de garde par section
Intercalaires (modules 2 à 5 ou parties 1c à IV)		--	--	--	1 intercalaire par section
Documents Word supplémentaires Emballages (format PDF aussi accepté) et/ou IPR/IPA/IMV		Contenus dans le dépôt au format électronique	Sur support de données eCTD	Sur support de données avec DOC électronique	Sur support de données

Par ailleurs, le module 1 de la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un TrST/TG/OGM doit être soumis dans l'une des langues officielles suisses. Les modules 2 à 5 peuvent en revanche être rédigés en anglais. De plus, si le requérant renonce à présenter certaines parties ou certains chapitres du CTD, il est tenu de justifier sa décision.

Les documents doivent être adressés à :

Swissmedic
 Institut suisse des produits thérapeutiques
 Division Services d'inspection et autorisations (IBE)
 Case Manager, Section Transplants
 Hallerstrasse 7
 3012 Berne

Les certificats d'autorisation (CA) ne sont envoyés que sur demande expresse du requérant. Ce service est payant. Si le requérant désire qu'on lui envoie un CA, il doit l'indiquer explicitement dans la lettre d'accompagnement pour tous les types de demande.

5.1 Exigences relatives au module 1

Les formulaires sont tous disponibles sur le site Internet de Swissmedic → Médicaments à usage humain → Catégories particulières de médicaments → Transplants standardisés.

Lettre d'accompagnement (1 original en cas de dépôt au format papier ou eCTD)

Cette lettre doit comporter au minimum les informations suivantes :

- Il faut clairement indiquer en objet que le produit revendiqué est un transplant standardisé, un médicament de thérapie génique (TG) ou un médicament issu d'organismes génétiquement modifiés (OGM) ou contenant des OGM.
- Nom du TrSt/TG/OGM, avec toutes les précisions nécessaires au cas où d'autres dénominations seraient utilisées dans la documentation (autres noms du produit, code de développement, etc.)
- Dénomination de la substance active
- Dosage, forme pharmaceutique du produit fini, voie d'administration et conditionnement
- Résumé des caractéristiques du produit
- Répertoire général récapitulant tous les documents généraux et la documentation soumise (nombre de classeurs ou de dossiers-classeurs par module)
- Liste de tous les documents administratifs envoyés et de la documentation soumise (modules/parties, nombre de classeurs)
- Pour les demandes au format eCTD : nombre de supports de données
- L'absence de documents demandés dans la soumission doit être justifiée dans la lettre d'accompagnement.

Formulaire de demande « ZL100_00_001f_FO Formulaire Nouvelle autorisation de médicaments à usage humain HMV4 » (1 original en cas de dépôt au format papier ou eCTD)

- Le formulaire original doit être fourni pour chaque numéro d'autorisation et pour chaque type de demande. Dosages : les différents numéros de dosage doivent être indiqués.

Formulaire de demande « ZL000_00_032f_FO Formulaire Déclaration complète HMV4 » (1 original en cas de dépôt au format papier ou eCTD)

- Il y a lieu d'indiquer la composition qualitative et quantitative complète du médicament (produit fini).
- La composition du produit doit être exprimée en unités de poids ou volumétriques (mg/ml) ou en unités biologiques (nombre de cellules) par unité de conditionnement (p. ex. patch) ou en mg par ml pour une suspension.

Formulaire de demande « ZL000_00_031f_FO Formulaire Produits d'origine animale ou humaine HMV4 » (1 original en cas de dépôt au format papier ou eCTD)

- Les données figurant sur le formulaire doivent concorder avec celles du module 3 (qualité) du dossier.

Formulaire de demande « ZL000_00_037f_FO Formulaire Renseignements concernant les fabricants HMV4 » (1 original en cas de dépôt au format papier ou eCTD)

- Indiquer l'adresse et l'activité exercée par chacun des fabricants (également les fabricants à façon) ou sites (substances actives, traitement, conditionnement, contrôle de qualité, libération des lots) en Suisse et à l'étranger.

Autorisations de fabriquer / Certificat de BPF

- Pour les entreprises étrangères qui interviennent dans la fabrication et / ou la distribution du produit, il convient de remettre un certificat de BPF ou une autorisation de fabriquer. Un Guide complémentaire séparé, qui dresse la liste des documents à produire, est disponible sur le site Internet de Swissmedic → Services et listes → Documents et formulaires → Transplants standardisés → Autorisations TrSt/TG/OGM → Nouvelles autorisations OPTH4 → Autorisation TrSt/TG/OGM contenant un nouveau principe actif OPTH4 → « ZL000_00_036f_WL Guide complémentaire Conformité aux BPF des fabricants étrangers HMV4 ». Par ailleurs, si des dispositifs médicaux font partie du TrSt/TG/OGM, le marquage CE doit être indiqué et fourni.

Formulaire de demande « ZL000_00_030f_FO Formulaire Statut des demandes d'autorisation déposées à l'étranger HMV4 » (1 original en cas de dépôt au format papier ou eCTD)

- Indiquer si la demande d'autorisation a déjà été déposée dans un autre pays ou si elle a été approuvée, suspendue ou révoquée. Si le statut change alors qu'une demande est en cours, le formulaire doit de nouveau être envoyé avec la réponse à la liste de questions ou au préavis. Si le médicament concerné n'est pas autorisé à l'étranger ou ne fait l'objet d'aucune demande d'autorisation à l'étranger, le requérant n'est pas tenu de présenter le formulaire. Si ce document n'est pas envoyé, il faut le justifier dans la lettre d'accompagnement.

Formulaire de demande « ZL000_00_028f_FO Attestations substances issues d'OGM HMV4 » (1 original en cas de dépôt au format papier ou eCTD)

- Si le produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM), ils doivent faire l'objet d'une déclaration ad hoc. Il est en outre nécessaire de mentionner dans l'information professionnelle et sur l'emballage que le produit est un OGM ou contient des OGM.
- Nous vous renvoyons à ce sujet au Guide complémentaire « I-315.AA.01-A11f Guide complémentaire Thérapie génique/OGM données environnementales », qui est disponible sur le site Internet de Swissmedic → Services et listes → Documents et formulaires → Transplants standardisés → Essais cliniques TrSt / TG / OGM.

Informations sur les experts

- Un CV signé de tous les experts ayant participé à la constitution du CTD doit être soumis soit dans le module 1.4, soit dans le module 2, au niveau des résumés. Il n'est pas impératif de fournir l'original.

Évaluation des risques à l'aune des données environnementales

- Un « Environmental Risk Assessment Report » ne doit être remis que si le transplant standardisé se retrouve dans l'environnement après son administration au patient. Si tel n'est pas le cas, il convient de le justifier brièvement par écrit. Pour les médicaments de thérapie génique (TG) ainsi que pour ceux qui sont issus d'organismes génétiquement modifiés (OGM) ou qui renferment des OGM, un rapport ERA doit impérativement être soumis. Le Guide complémentaire « I-315.AA.01-A11f Guide complémentaire Thérapie génique/OGM données environnementales » susmentionné s'applique par analogie aux essais cliniques.

Système de pharmacovigilance / gestion des risques

- Les informations sur le système de pharmacovigilance et de gestion des risques doivent être données dans le module 1.8 (voir également le chapitre « Exigences relatives au module 5 »). Il convient de fournir des documents sur la planification de la pharmacovigilance conformément à l'annexe 3 OMéd. Le plan de gestion des risques (PGR) à soumettre à Swissmedic doit être fondé, sur le plan du contenu et de la forme, sur la directive E2E « Pharmacovigilance Planning » de l'ICH ou sur la directive « Good pharmacovigilance practices (GVP): Module V – Risk management systems » de l'EMA. Un modèle de PGR figure dans la directive correspondante de l'EMA (« Guidance on format of the risk management plan [RMP] in the EU-integrated format »). Si un PGR a déjà été soumis à l'EMA ou approuvé par cette dernière, il convient de le faire parvenir à Swissmedic. Les mises à jour ou modifications du PGR doivent être transmises en mode « suivi des modifications » et dans leur version finale (corrigée). Le PGR établi pour un médicament, avec une présentation des aspects relatifs aux risques du médicament, des activités de pharmacovigilance prévues ainsi que des mesures de réduction des risques, fait partie intégrante du dossier d'autorisation (module 1). L'évaluation de la documentation fait quant à elle partie intégrante de la décision d'autorisation. L'objectif du PGR est de décrire les aspects relatifs aux risques potentiels présumés au moment de l'autorisation du médicament et de définir des stratégies permettant de mieux les caractériser et d'y faire face dans le but de les réduire. Depuis novembre 2015, Swissmedic publie des résumés de PGR pour les médicaments autorisés. Les résumés de PGR accessibles au public permettent non seulement aux professionnels intéressés, mais aussi aux non-initiés, de s'informer des mesures ordonnées pour caractériser plus précisément les risques liés au médicament en question et pour les réduire. Les résumés de PGR complètent l'information professionnelle et l'information destinée aux patients qui sont mises à la disposition du public. Ils sont proposés sous forme de liens sur les pages relatives aux médicaments correspondants sur la plate-forme de publication des informations sur les médicaments de Swissmedic (AIPS, accessible à l'adresse www.swissmedicinfo.ch). Pour de plus amples informations, veuillez consulter le Guide complémentaire « MU103_10_001f_WL Guide complémentaire RMP ICH E2E Informations relatives à l'envoi des rapports HVM4 ».

Textes d'information sur le médicament

Conformément au Règlement CE², aux « Labelling standards of cellular therapy products »³, et à l'ordonnance suisse sur les exigences relatives aux médicaments (OEMéd), annexes 1, 3, 4 et 5.1⁴, les exigences quant au contenu de l'étiquetage des TrSt/TG/OGM doivent être respectées.

Par ailleurs, les exigences générales détaillées concernant l'information professionnelle et l'information destinée aux patients sont énoncées en détail dans le Guide complémentaire « ZL000_00_027f_WL Guide complémentaire Information sur le médicament pour les médicaments à usage humain HVM4 » et dans les modèles « ZL000_00_041f_VL Information professionnelle des

² Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004.

³ Ashord P., et al. (2007) Standards for the Terminology and Labelling of Cellular Therapy Products. Transfusion, Vol. 47, pp. 1319-1327

⁴ RS 812.212.22 : 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, annexes 1, 3, 4 et 5.1.

médicaments à usage humain HMV4 » et « ZL000_00_042f_VL Information destinée aux patients des médicaments à usage humain HMV4 », qui sont disponibles sur le site Internet de Swissmedic → Services et listes → Documents et formulaires → Transplants standardisés → Autorisations TrSt/TG/OGM → Information sur le médicament et emballage OPTH4. Les textes d'information sur le médicament doivent préciser les références aux textes correspondants dans les modules 2, 3, 4 et 5. Les déclarations qui figurent dans l'information sur le médicament doivent être fondées et démontrées scientifiquement. Il peut s'agir de rapports d'études, de publications ou d'autres documents scientifiques. En cas de renvoi à des rapports d'études, à des publications ou à d'autres documents scientifiques, à un résumé (Summary) ou à un aperçu (Overview), le numéro de la page correspondante doit toujours être indiqué. Exemple : *étude xyz, classeur 3, page 736* ; ou *classeur 2, référence 38 : Müller et al, titre, etc., page 13*.

Il n'est pas accepté que le requérant renvoie uniquement au Core Data Sheet (CDS) de l'entreprise, au Company CDS (CCDS) ou au Summary of Product Characteristics (SmPC), car il ne s'agit pas de références scientifiques. Les références ne doivent pas être supprimées au cours de l'examen de la demande. Toutes les modifications effectuées par rapport à la dernière version approuvée doivent être clairement indiquées comme telles. Elles doivent figurer dans les projets pendant toute la procédure d'autorisation. Seule la fonction de suivi des modifications de Word peut être utilisée pour signaler/marker les modifications. Aucune autre forme de marquage n'est autorisée.

Information professionnelle / SmPC (projets de texte en 1 exemplaire, vaut uniquement pour les dépôts au format papier)

L'information professionnelle doit également être fournie sous la forme d'un fichier Word. Une information professionnelle standardisée doit être rédigée pour les milieux spécialisés et les membres du corps médical, à joindre à l'emballage du TrSt/TG/OGM. Le projet de ce document doit être envoyé en même temps que la demande d'autorisation. Si le/la TrSt/TG/OGM a déjà été soumis(e) aux autorités compétentes d'autres pays ou autorisé(e) par celles-ci, les textes de l'information sur le médicament présenté à ces autorités ou approuvés par celles-ci doivent être joints (s'ils n'existent pas en français, allemand, italien ou anglais, ils doivent être traduits). Il en va de même pour les SmPC déjà approuvés ou les projets de SmPC éventuellement existants.

Information destinée aux patients (projets de texte en 1 exemplaire, vaut uniquement pour les dépôts au format papier)

L'information destinée aux patients doit également être fournie sous la forme d'un fichier Word. Bien que les TrSt/TG/OGM ne soient en règle générale utilisés que par des médecins spécialistes et qu'il est de leur responsabilité de donner aux patients à traiter une information complète, il peut être pertinent, pour certains produits, de fournir une information destinée aux patients distincte. Ce document est généralement demandé dans une liste de questions (LoQ) ou un préavis et ne doit alors être soumis qu'au moment de l'envoi de la réponse dans ce cadre. Si le requérant dispose déjà de projets de texte d'information destinée aux patients distincte, il doit les joindre à sa demande d'autorisation.

Éléments d'emballage (projets de texte en 1 exemplaire, vaut uniquement pour les dépôts au format papier)

Les éléments d'emballage doivent également être fournis sous la forme d'un fichier Word (projets de texte en 1 exemplaire en cas de dépôt au format papier). Tous les projets de textes qui devront

figurer sur les éléments d'emballage (emballage primaire et/ou secondaire) doivent eux aussi être joints à la demande d'autorisation (en cas de dépôt au format papier). Au lieu des impressions originales des emballages (cartonnage, étiquette, sachet, etc.), des impressions laser en couleur peuvent être fournies au format original. De plus, les emballages doivent être soumis sous forme numérique, dans un fichier unique enregistré dans un format modifiable (OCR) sur un support de données. En cas de dépôt au format eCTD, le requérant peut renoncer à fournir des exemplaires papier. Les utilisateurs du portail eGov Swissmedic n'ont pas besoin de fournir de supports de données électroniques supplémentaires pour les emballages. Les exigences générales concernant les éléments d'emballage sont énoncées en détail dans le Guide complémentaire « ZL000_00_021f_WL Guide complémentaire Emballage des médicaments à usage humain HMV4 », qui est disponible sur le site Internet de Swissmedic → Services et listes → Documents et formulaires → Transplants standardisés → Autorisations TrSt/TG/OGM → Information sur le médicament et emballage OPTH4.

Décisions rendues par des autorités étrangères

Les rapports d'évaluation (Assessment Reports) émis par des autorités étrangères ayant institué un contrôle des médicaments équivalent (selon la liste publiée sur le site Internet de Swissmedic) et les réponses de l'entreprise doivent être fournis dans le module 1. Si de nouveaux rapports d'évaluation sont disponibles pendant l'examen de la demande, ils doivent être présentés dans le cadre de la réponse à une liste de questions (LoQ) ou à un préavis. Si le requérant dispose de rapports d'évaluation finaux émis par des autorités étrangères ayant institué un contrôle des médicaments équivalent (selon la liste publiée sur le site Internet de Swissmedic), mais ne les a pas joints à la demande, l'absence de ces documents doit être justifiée dans la lettre d'accompagnement.

Plan d'investigation pédiatrique

Les demandes d'autorisation d'un médicament à usage humain avec mention de l'indication au sens de l'art. 11 LPTH et les demandes d'autorisation d'un médicament important contre des maladies rares (médicament orphelin) contenant au moins un nouveau principe actif requièrent la présentation de plans d'investigation pédiatrique au sens de l'art. 54a LPTH. Les exigences sont énoncées dans le Guide complémentaire « ZL000_00_023f_WL Guide complémentaire Plan d'investigation pédiatrique HMV4 ».

Informations sur les inspections des BPC

Le modèle de l'EMA intitulé « GCP inspections template » doit être rempli et envoyé pour tous les types de demandes dont la documentation comprend des études cliniques (y compris des études de bioéquivalence).

Pour de plus amples informations sur les exigences formelles, veuillez consulter le Guide complémentaire « ZL000_00_020f_WL Guide complémentaire Exigences formelles HMV4 ».

5.2 Exigences relatives au module 2

Le module 2 sert d'introduction générale aux TrSt/TG/OGM. Il donne des informations sommaires sur le produit, son indication, sa forme pharmaceutique, son mode d'action et sur la documentation concernant les données de qualité, de non clinique et de clinique. Lors de la soumission du CTD en

version imprimée, une table des matières générale (module 2.1) doit être remise (en 1 exemplaire) sous forme de document séparé suffisamment détaillé, avec indication des numéros de page et des volumes. Pour les soumissions électroniques, une table des matières globale doit être fournie avec les liens correspondants vers les différents chapitres.

Les résumés (2.3 à 2.7) doivent être suffisamment référencés par rapport à la documentation correspondante (modules 3-5), avec indication des numéros de page et des volumes. En cas de soumission électronique, les liens correspondants doivent être ajoutés. De plus amples informations sur la table des matières et sur l'étiquetage des classeurs pour les soumissions au format papier et sur le référencement figurent aux chapitres 2.6.1 et 2.6.2 du Guide complémentaire « ZL000_00_020f_WL Guide complémentaire Exigences formelles HmV4 ».

Partie qualité (module 2.3):

Le module 2.3 doit contenir un résumé bref mais critique rédigé par un expert. L'utilisation de tableaux synoptiques et de représentations graphiques pour illustrer les données essentielles est par ailleurs souhaitable.

La dimension critique du résumé doit donner au Reviewer une vue d'ensemble de toutes les parties du module 3. Il s'agit en l'occurrence de discuter principalement d'aspects critiques et de se référer à des données pertinentes figurant dans le module 3.

Partie préclinique (modules 2.4 et 2.6) :

Le module 2.4 doit être présenté sous forme de document séparé et contenir un résumé bref mais critique, rédigé par un expert, des données expérimentales et bibliographiques concernant la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et la toxicologie, conformément à la directive M4S de l'ICH, ainsi qu'une évaluation des risques. Le raisonnement scientifique concernant l'évaluation préclinique exigée, les modèles animaux utilisés et le choix des études réalisées doivent être présentés. De plus, tous les points critiques pour la sécurité doivent être présentés et discutés. Quant aux études non réalisées (cf. module 4), elles doivent être justifiées dans le résumé. Il est également nécessaire d'évaluer les risques liés à l'utilisation du TrSt/TG/OGM. Enfin, il convient de renvoyer aux données non cliniques pertinentes qui sont présentées dans le module 3 (p. ex. études sur l'activité biologique). Le statut du système d'assurance-qualité BPL doit être indiqué pour les études précliniques.

Il convient d'évaluer d'une manière critique et, si nécessaire, d'étayer avec des études expérimentales l'importance en termes de sécurité de nouveaux excipients ainsi que d'éventuelles impuretés.

Un résumé non clinique « Written and Tabulated Summaries » (module 2.6) conforme aux exigences de la directive M4S de l'ICH doit être présenté. Le module 2.6 doit quant à lui contenir un résumé détaillé de toutes les études réalisées (pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et toxicologiques) et inclure un tableau récapitulatif faisant obligatoirement apparaître le statut BPL (GLP).

Partie clinique (modules 2.5 et 2.7) :

Le module 2.5 doit inclure un résumé critique contenant des informations sur le développement clinique ainsi que les principaux résultats cliniques.

Il convient de remettre une évaluation du rapport bénéfice-risque basée sur des expériences non cliniques et cliniques, dans laquelle tous les risques possibles sont pris en considération. Ce document peut également inclure une comparaison avec des produits similaires.

Il convient de faire une analyse critique du design et des résultats des études cliniques sur lesquels s'appuie l'utilisation clinique prévue du produit ainsi qu'une analyse des restrictions qui en découlent concernant le groupe de contrôle, la population de patients, les critères d'évaluation et les traitements concomitants pendant les études, etc.

L'« Overview of Safety » a notamment pour objet de présenter une discussion de la sécurité à long terme et des mesures prévues afin de pouvoir minimiser les éventuels effets indésirables. L'utilisation de tableaux synoptiques et de représentations graphiques pour illustrer les données essentielles est par ailleurs souhaitable.

Quant au module 2.7, il doit contenir un résumé détaillé de toutes les études cliniques effectuées et être complété par un tableau récapitulatif. De plus, des données post-marketing (si disponibles) doivent être présentées dans le « Summary of Clinical Safety ».

5.3 Exigences relatives au module 3

La documentation sur la qualité pharmaceutique d'un médicament contenant un nouveau principe actif (module 3) doit être constituée et présentée conformément aux dispositions de l'art. 3 OEMéd. Les directives pertinentes de l'ICH, telles que « The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q », de même que d'autres directives et documents prescriptifs mentionnés au chapitre 7 doivent également être pris en considération. Les différents dosages d'une même forme pharmaceutique seront groupés dans le même classeur. La qualité des matières de départ peut varier considérablement. Dès lors, l'assurance-qualité des TrSt/TG/OGM consiste à documenter la qualité irréprochable de ces matières ainsi que la validation et la reproductibilité des procédés de fabrication. Il est donc nécessaire de fournir des informations sur les qualifications sérologiques et cliniques du donneur (autogénique, allogénique ou xénogénique) en fonction du type de tissus et de cellules, sur les tests utilisés et les exigences qui s'y rapportent, sur la qualité histologique, microbiologique ou virologique des matières de départ ainsi que sur la traçabilité (p. ex. numéro d'identification, identité du centre de prélèvement, etc.). En ce qui concerne la qualité, les mêmes exigences s'appliquent à tous les TrSt/TG/OGM, qu'ils soient d'origine autogénique, allogénique ou xénogénique. Les points ci-dessous mettent en lumière quelques-unes des informations spécifiques qui doivent être fournies dans cette partie.

Substance active

Informations générales

Doivent être documentés tous les composants utilisés au cours de la fabrication des TrSt/TG/OGM, comme la matière de départ (tissus, cellules ou systèmes de banques de cellules) ainsi que toutes les substances annexes et les excipients. Pour la substance active, la nature de la transformation *in vitro* ou *ex vivo* des cellules (expansion, différenciation, sélection par anticorps, etc.) ainsi que le niveau de différenciation atteint par rapport aux matières de départ doivent être décrits. Les dispositifs médicaux ou biomatériaux (p. ex. matrice ou encapsulation) ainsi que les autres réactifs contenus dans le milieu ou la matrice (facteurs de croissances, cytokines, anticorps, médicaments, etc.) et les excipients doivent être énumérés. Il est également nécessaire de fournir des informations sur le marquage CE ou la référence à une pharmacopée.

En conséquence, tous les procédés de fabrication et tous les contrôles qu'ils subissent doivent être documentés, surtout les étapes critiques de la fabrication. Il faut décrire le stockage intermédiaire et définitif. Enfin, la traçabilité des groupes de composants et les paramètres qualitatifs depuis la matière de départ jusqu'au produit fini sont particulièrement importants.

Fabrication (substance active)

- Adresses complètes de toutes les entreprises participant à la fabrication (p. ex. étape de fabrication, livraison, contrôle, conditionnement, etc.), y compris les preuves de qualité
- Description détaillée du procédé (diagramme de toutes les étapes de production) ainsi que des produits intermédiaires (produits importés inclus) et liste des contrôles effectués à chacune des étapes de la fabrication, spécifications incluses (détail sur les banques de cellules)
- Description du produit fini
- Reproductibilité
- Description des locaux de production avec monitoring
- Identification des étapes de fabrication critiques
- Description de tous les matériaux et excipients utilisés pour la fabrication du produit fini et des produits intermédiaires
- Description de tous les outils (incubateur de cellules, microscope, etc.) ou de tous les matériaux (récipient de culture, etc.) utilisés au cours de la production du produit fini ou des produits intermédiaires
- Méthode de prélèvement (aseptique, non stérile, etc.), procédures de récolte (opération, aphérèse, etc.), adresse de l'institution responsable
- Description du procédé de validation et / ou d'évaluation, description d'études de validation et d'évaluation (plan, résultats, analyse) ainsi que sélection des étapes de contrôle critiques et limites définies pour les étapes de fabrication critiques (p. ex. culture de cellules, récolte, lavage, modification)
- Stabilité
- Résumé des modifications apportées à la fabrication au cours du développement et des conclusions qui en ont été tirées ; si des études précliniques et cliniques ont été réalisées dans les conditions antérieures aux modifications, il convient d'expliquer pourquoi les résultats obtenus n'ont pas été influencés par les modifications

Caractérisation

- Type de cellules ou de cultures cellulaires
- Origine (autogénique, allogénique ou xénogénique) des cellules (en cas de matières de départ d'origine animale, indiquer le pays de provenance) et matière de départ (tissus, organes ou liquides biologiques)
- Méthode de prélèvement et de préparation des cellules
- Stockage des cellules avant traitement
- Type de manipulation ou traitement des cellules et fonctions physiologiques des cellules constituant la substance active
- Efficacité (activité biologique)
- Dispositifs médicaux ou biomatériaux utilisés (avec certificats)
- Taille du lot (nombre de cellules, taille du patch, etc.)
- Exigences spécifiques posées aux matériaux d'origine humaine ou animale (albumine, immunoglobuline, facteurs de croissance, etc.) pour réduire le risque d'encéphalopathies spongiformes transmissibles
- Méthodes d'analyse concernant l'identité des cellules ou des tissus (marqueurs phénotypiques et génotypiques)
- Pureté (proportion de cellules portant les marqueurs sélectionnés dans la substance active), impuretés (reliées au produit ou à sa fabrication)
- Toute autre propriété pertinente pour caractériser la substance active

- Sécurité virale des matières de départ (selon la directive 2006/17/CE⁵) ainsi que des étapes de production
- Tumorigénicité, mutagénicité de certaines substances (p. ex. cytokines, facteurs de croissance) et sénescence des matières de départ
- Spécifications, méthodes analytiques, qualifications et validations effectuées
- Certificats d'analyse des substances de référence utilisées
- Banque de collection ou banque établie à partir de cellules primaires
- Procédures prévues en cas de contamination bactérienne ou de présence de levures pendant la production (type de décontamination) et résultat obtenu

Contrôles

- Diagramme sur les tests effectués à chaque étape de la fabrication et spécifications
- Contrôles du donneur, de la matière de départ, des autres matières premières et des excipients
- Contrôles subis par le dispositif médical ou les biomatériaux (certificat du dispositif)
- Contrôles et spécifications des étapes critiques et des produits intermédiaires
- Description et validation des méthodes d'analyse (contrôle pendant et à la fin de la production)
- Examens microbiologiques sur les cellules ou les tissus (p. ex. endotoxines, bactéries, levures, mycoplasmes)
- Examens virologiques de la matière de départ et des substances actives
- Preuve de la viabilité des cellules (en pourcentage ou nombre absolu de cellules)
- Spécifications (et justifications) des paramètres critiques de la culture des cellules (p. ex. viabilité des cellules, densité, pureté, durée de la culture des cellules, nombre de passages, etc.) ou des manipulations des cellules
- Traitement en cas de résultats hors spécifications (« Out of Specification », OoS), p. ex. contamination microbiologique du produit fini
- Analyse des lots et documentation (« batchrecord ») pour les produits intermédiaires et finis
- Preuve et limite de spécification pour les résidus de substances utilisées pendant la production

Milieux de culture

- Spécifications et méthodes d'analyse concernant l'identité, la teneur, la pureté, la conservation et d'autres critères de qualité, comme la confirmation de la présence d'ingrédients non humains pour la réduction de l'encéphalopathie spongiforme transmissible (le cas échéant, renvoi à la monographie correspondante)
- Certificat d'analyse

Contrôle des produits intermédiaires

- Spécifications, méthodes d'analyse (y c. documents de validation), fréquence des analyses
- Système de banque cellulaire

Conservation et transport

- Description du conditionnement (y compris matières de départ, matières premières, kits, etc.), étiquetage
- Stockage intermédiaire défini de la substance active (p. ex. cryoconservation)
- Conditions de stockage du produit fini
- Conditions de transport du produit fini
- Description schématique des voies de transport

⁵ Directive 2006/17/CE de la Commission du 8 février 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine.

En ce qui concerne la traçabilité des matières de départ et des substances annexes, se référer à la directive 2004/23/CE amendée par les directives 2006/17/CE et 2006/86/CE ⁶.

- Système de codage
- Étiquetage
- Procédures

Stabilité

- Résumé des études de stabilité, conclusions et protocole de stabilité utilisés
- Résultats des études de stabilité, y compris les procédures analytiques appliquées, ainsi que les spécifications y relatives et les validations des procédures analytiques
- Données de stabilité et rapports de validation

Produit fini

Description et composition

- Composition qualitative et quantitative complète
- Présentation du produit fini (p. ex. suspension, patch, combinaison de cellules et dispositif médical)
- Composition de la ou des formule(s) utilisée(s) pour les essais cliniques, si elle(s) diffère(nt) du produit présenté avec la demande d'autorisation
- Données concernant le choix des méthodes d'analyse et autres documents (p. ex. précision du dosage)
- Étiquetage du produit fini
- Traçabilité du produit fini

Développement pharmaceutique du produit

Justification pour :

- La composition (p. ex. tolérance biologique du dispositif médical)
- Le choix de la forme galénique
- La fonction des substances annexes et des excipients
- Les emballages primaire et secondaire

Méthode de fabrication du produit fini

- Procédé de fabrication (instruction de production documentée)
- Description du procédé de fabrication avec schéma opérationnel (y compris procédé de conditionnement, données concernant le site de fabrication et, le cas échéant, fabricants impliqués dans les différentes étapes de la fabrication)
- Données se rapportant aux transplants standardisés traités par « lots » (technique de traitement, traçabilité)
- Données se rapportant aux contrôles effectués à la fin de la production (spécifications, méthodes d'analyse et fréquence des analyses)
- Données se rapportant aux contrôles effectués en cours de fabrication (spécifications, méthodes d'analyse et fréquence des analyses)
- Évaluation des risques inhérents à chaque étape de la fabrication (le cas échéant, plan de validation / rapport de validation appropriés)
- Irradiation sublétale
- Validation et qualification du procédé de fabrication

Le produit fini doit être testé microbiologiquement (bactéries et agents mycosiques). Les tests microbiologiques devraient en principe être conformes à une Pharmacopée. Dans le cas où un

⁶ Directive 2006/86/CE de la Commission du 24 octobre 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine

produit fini contaminé a été appliqué chez un patient, il faut décrire la démarche. Doivent enfin être vérifiés l'identité du Master Cell Bank (MCB) ou du Working Cell Bank (WCB), le produit fini, la pureté (p. ex. celle des résidus de substances annexes, la pyrogénicité, les endotoxines, l'efficacité et la viabilité).

Contrôles des composants autres que la ou les substance(s) active(s)

- Substances annexes, excipients, biomatériaux, dispositifs médicaux, etc.
- Attestations de conformité, certificats de production

Contrôles du produit fini

- Spécification et origine
- Description et validation des procédés de contrôle analytiques
- Analyse de lots

Conservation, transport et traçabilité

Description du conditionnement (étiquetage et description précise de tous les éléments contenus dans le conditionnement, notamment de ceux utilisés pour l'administration).

Emballage primaire

- Description (avec schéma de construction), spécifications, données d'intégrité et études de faisabilité (examen d'imperméabilité microbiologique)
- Conditions pour le stockage du produit fini (durée et température acceptables, conditions avant et après l'ouverture)
- Documents prouvant l'innocuité des matières de départ utilisées (p. ex. marquage CE, présence d'endotoxines, etc.)

Emballage secondaire

- Description (avec schéma de construction), spécifications, données d'intégrité et études de faisabilité (examen d'imperméabilité microbiologique)
- Conditions pour le stockage du produit fini (durée et température acceptables, conditions avant et après l'ouverture)
- Validation du transport
- Conditions de transport
- Traçabilité

Stabilité

- Résumé des études de stabilité et conclusions
- Données de stabilité

Annexes au module 3

- Plan des locaux du ou de(s) fabricant(s) et équipements (p. ex. diagramme du ou des procédé(s) de fabrication, mouvements du personnel et du matériel détaillés)
- Mesures prises (p. ex. certificats d'innocuité, procédés de nettoyage et de décontamination, résultats d'études concernant la sécurité virale du matériel biologique) pour éviter / contrôler des substances contaminées de manière non virale (p. ex. bactéries, mycoplasmes) ou virale
- Informations concernant les banques de cellules ou de tissus (p. ex. certificats)
- Informations concernant des composants non cellulaires (p. ex. des matrices biologiques ou inertes, des matériaux vecteurs ou des dispositifs médicaux)

5.4 Exigences relatives au module 4

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

Les études doivent être menées conformément aux directives pertinentes de l'ICH et aux autres directives mentionnées au chapitre 8. Quant aux études sur la sécurité, elles doivent être réalisées dans le respect des BPL.

Il convient de remettre des données sur les parties Pharmacodynamie primaire et secondaire, Pharmacologie de sécurité, Pharmacocinétique et Toxicologie. Les études de pharmacologie de sécurité et de toxicologie doivent être réalisées conformément aux règles des BPL. Tout écart par rapport à l'ensemble des investigations standard non cliniques précitées doit en outre être justifié. L'évaluation non clinique ne porte pas uniquement sur les composants du principe actif, mais aussi sur les excipients critiques et les impuretés formées au cours de la fabrication. Le produit utilisé pour l'évaluation non clinique doit être identique au TrSt/TG/OGM annoncé ou être comparable pour ce qui est de la fabrication avec le produit qui a été utilisé lors des études cliniques et dont l'autorisation a été sollicitée. Toutes les investigations non cliniques doivent être effectuées dans des modèles animaux pertinents et le choix du modèle animal justifié. Enfin, les dosages cliniquement pertinents, les voies d'administration, les schémas thérapeutiques et la durée du traitement doivent être pris en considération dans les tests non cliniques. Les études réalisées doivent comporter suffisamment d'informations pour que l'on puisse procéder à une évaluation concluante des risques liés à l'utilisation chez l'être humain. Il est attendu des entreprises qu'elles respectent les directives correspondantes de l'ICH ainsi que les lignes directrices de l'EMA et / ou de la FDA américaine lors de la planification des essais précliniques. Les résultats différents essais doivent être envoyés dans des rapports séparés. Les références bibliographiques citées doivent toutes être fournies en version électronique sous forme de documents PDF.

Pharmacodynamie

Les études de pharmacodynamie doivent démontrer la validité du raisonnement scientifique et l'efficacité du TrSt/TG/OGM (« Proof-of-principle », « Proof-of-Concept »). Outre les études *in vivo* et / ou *in vitro* sur l'efficacité, il est également nécessaire d'étudier les interactions pharmacodynamiques des cellules transplantées ou des produits de thérapie génique administrés (vecteurs viraux, plasmides) avec le tissu environnant et les éléments non cellulaires (au sens d'interactions pharmacologiques secondaires). Les études pharmacodynamiques doivent également servir de base à la détermination de la dose initiale dans les études cliniques, du schéma thérapeutique prévu et de la durée du traitement.

Pharmacologie de sécurité

Selon le type de produit considéré, il est nécessaire d'étudier les effets sur le système nerveux central, sur le système cardiovasculaire ou sur le système respiratoire (au cas par cas). Si les cellules transplantées sécrètent des substances actives (p. ex. facteurs de croissance, hormones), des études ciblées visant à déterminer les effets de pharmacologie de sécurité de ces substances doivent être menées. Les tests de pharmacologie de sécurité peuvent également être réalisés dans le cadre des études de toxicologie. Toute omission de d'essais précliniques de pharmacologie de sécurité doit être justifiée.

Pharmacocinétique

Nous n'exigeons pas d'études ADME réglementaires conventionnelles. Les investigations pharmacocinétiques doivent cependant inclure des études *in vivo* sur la biodistribution, la migration et la viabilité du TrSt. Il est par ailleurs nécessaire de nous remettre des données sur la viabilité des

cellules, la prolifération, le degré de différenciation et la durée de fonctionnalité. En ce qui concerne les TG / OGM, des données sur la biodistribution, la persistance, la clairance, la latence, la mobilisation et l'élimination (« shedding ») sont attendues selon le produit. En outre, le risque de transfert de gènes vers la lignée germinale (« germline transmission ») et le risque d'intégration d'une séquence d'ADN du vecteur dans le génome de cellules qui se trouvent dans le tissu cible doivent être précisés (voir également la rubrique Toxicologie ci-dessous). Les études doivent être effectuées avec des voies d'administration cliniquement pertinentes et à des dosages présentant des marges de sécurité suffisantes compte tenu des doses cliniquement pertinentes. Pour les études qui portent sur l'élimination en particulier, il y a lieu d'inclure dans l'évaluation des relevés au début, au milieu et à la fin du processus.

Toxicologie

Les études transmises pour l'évaluation toxicologique doivent être conformes aux BPL. La réalisation d'études toxicologiques dépend du type de TrSt/TG/OGM (au cas par cas) et de l'utilisation clinique. L'évaluation de la toxicologie dans des modèles animaux pertinents doit être effectuée avec un produit identique à celui annoncé ou avec un produit comparable pour ce qui est des composants cellulaires et non cellulaires et du procédé de fabrication. La comparabilité doit en outre être démontrée. Les effets au niveau local (p. ex. inflammations, effets entraînés par les substances sécrétées), les effets systémiques sur le système immunitaire (p. ex. déclenchement d'une auto-immunité) et les effets toxicologiques à long terme (au niveau local et systémique) doivent également être évalués. Enfin, en fonction du produit et du champ d'application, il peut être nécessaire d'effectuer des études sur le potentiel de transformation des cellules (tumorigénicité). La durée des études toxicologiques doit être étayée et dépend notamment du site où la substance déploie ses effets et de la durée de ces derniers. Pour les produits de TG en particulier, il convient également d'évaluer les risques liés à la toxicité potentielle du transgène thérapeutique. Pour les produits de TG / OGM, le potentiel d'intégration du génome vecteur dans les cellules cibles doit être précisé (évaluation des mutagènes insertionnels, analyse des sites d'insertion). En fonction du type de produit, de l'indication et de la population cible, il y a lieu d'étudier les risques inhérents à la toxicité pour la reproduction et pour le développement. Ceci vaut aussi et surtout pour les produits viraux aptes à la réplication.

5.5 Exigences relatives au module 5

La documentation relative aux essais cliniques d'un médicament contenant un nouveau principe actif (module 5) doit être constituée conformément aux art. 5 et 6 OEMéd. La présentation des données cliniques est décrite dans la directive de l'ICH « The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Efficacy-M4E » (Clinical Overview and Clinical Summary of Module 2, Module 5: Clinical Study Reports).

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

Les études doivent être réalisées dans le respect des directives des BPC. En outre, d'autres directives de l'ICH ainsi que celles mentionnées au chapitre 8 du présent document doivent être prises en compte.

Les travaux publiés (tirés à part) doivent en principe être joints séparément, avec les indications correspondantes dans le résumé et dans la documentation originale. Tout TrSt/TG/OGM est considéré comme une « nouvelle substance active » et doit par conséquent faire l'objet d'études *ad hoc* portant sur la préparation annoncée, dans les indications et aux dosages revendiqués.

Il convient de nous remettre des données sur les points suivants :

Pharmacodynamie

Il convient de fournir une preuve se rapportant à la « Proof of Principle », basée sur des études non cliniques ou sur des expériences cliniques réalisées précédemment avec la préparation annoncée. Les propriétés pharmacodynamiques doivent être connues et pouvoir être démontrées par des méthodes appropriées au regard de la fonction qui doit être exercée dans le corps. Il est également demandé de fournir des renseignements sur le mécanisme d'action (p. ex. immunologie, compensation d'un déficit de cellules, colonisation d'un tissu).

Pharmacocinétique

En règle générale, des informations sur la prolifération / différenciation, la biodistribution ou la migration des cellules et leur fonctionnalité pendant la durée de vie escomptée doivent être présentées. Si aucune étude conventionnelle sur la pharmacocinétique (étude ADME) ne peut être remise, il convient de nous adresser une justification correspondante.

Études de recherche de dose

Le dosage choisi doit être en corrélation avec la « puissance » du produit. Le dosage revendiqué pour une indication donnée doit reposer sur des études non cliniques et des résultats de tests de qualité. Il doit par ailleurs représenter la posologie efficace minimale, optimale et maximale tolérée pour plusieurs applications à l'intérieur du champ thérapeutique.

Efficacité clinique

Les données cliniques doivent être obtenues dans le cadre d'études conformes aux BPC et démontrer l'efficacité dans l'indication et à la posologie revendiquées. Il convient à cet égard de prendre en compte les alternatives thérapeutiques déjà existantes dans la même indication. Lors de l'analyse de l'efficacité, il convient d'évaluer tout le champ thérapeutique et d'en tenir compte (p. ex. aussi interventions chirurgicales ou autres traitements concomitants, médicamenteux ou non médicamenteux).

En général, la préparation à l'étude doit être produite selon le même procédé de fabrication que le produit annoncé. Les analyses statistiques des données et expériences colligées au cours des études cliniques en vue de l'évaluation globale de l'efficacité et de la sécurité sont indispensables. Afin de pouvoir démontrer l'efficacité et la sécurité pour des produits ayant un effet à long terme, il convient de prévoir un suivi sur une période suffisamment longue.

Sécurité

Vous êtes en outre tenus de remettre une analyse des risques basée sur les données cliniques. Un profil de risque basé sur le « niveau de manipulation » des cellules doit être établi. De plus, afin de pouvoir définir le profil de sécurité de la préparation, il est nécessaire de tenir compte de toutes les données sur la qualité et sur les aspects non cliniques, des données cliniques colligées avec la

préparation annoncée et d'informations se rapportant à une préparation comparable. Tous les facteurs de risque possibles doivent être pris en considération. Il convient ainsi d'évaluer du point de vue préclinique, par exemple, le risque d'immunogénicité ou de tumorigénèse ou le risque lié à une transformation néoplasique des cellules hôtes et des cellules du produit (évaluation au cas par cas).

Il est par ailleurs nécessaire de tenir compte du risque qui existe pendant l'application de la préparation (p. ex. pendant les interventions chirurgicales) et de l'importance d'autres traitements. Ajoutons que les effets négatifs potentiels tels que les possibles conséquences d'une plus grande concentration de cellules sur une petite surface, une occlusion vasculaire ou une sécrétion de substances pharmacologiquement actives doivent également être pris en compte.

Effet à long terme

Les effets à long terme, la survie du transplant standardisé dans le tissu hôte, les interactions entre les cellules transplantées et le tissu environnant, l'adhérence de la préparation au tissu sous-jacent, la migration des cellules ou la dislocation sont autant de paramètres importants pour l'efficacité et la sécurité. Aussi doivent-ils être dûment pris en compte et présentés au travers de méthodes appropriées. Les exigences spécifiques dépendent de la préparation considérée et doivent donc être évaluées au cas par cas.

Par ailleurs, pour les produits qui contiennent une matrice (dispositif médical), il convient de se conformer aux exigences applicables aux dispositifs médicaux. Ainsi, il est nécessaire de décrire les caractéristiques, la performance, la biocompatibilité et les interactions avec les cellules du tissu hôte ou avec les cellules de la préparation.

Plan de pharmacovigilance

L'art. publié dans l'édition 05/2006 du Journal Swissmedic et intitulé « Directive ICH et Pharmacovigilance Planning (E2E) : mise en œuvre en Suisse » doit être consulté. L'envoi du plan de pharmacovigilance et des spécifications de sécurité (« safety specification ») peut se faire sous forme d'un « document séparé » ou être intégré dans le CTD. Notre préférence va cependant au document séparé.

Documents à nous faire parvenir après l'octroi de l'autorisation :

Résumés de PGR

Un résumé du PGR doit être déposé pour toutes les demandes d'autorisation (voir aussi le chapitre 5). **Le dépôt d'un résumé du PGR est obligatoire (charge) et doit être effectué après l'approbation de la demande d'autorisation.**

Le résumé du PGR doit être envoyé à Swissmedic (via le portail Swissmedic, en optant pour le type de dépôt « communication », sur CD-ROM par courrier ou au format eCTD) en anglais, sous forme de document distinct (pour le format et le contenu, voir le document « Guidance on format of the risk-management plan in the European Union part VI: Summary of activities in the risk-management plan by product ») dans un délai de 60 jours civils (JC) après approbation de la demande d'autorisation. Une lettre d'accompagnement doit être jointe à l'envoi. Une traduction dans les langues nationales n'est pas prévue. Le résumé du PGR est publié en anglais. Il incombe à l'entreprise de s'assurer de l'exactitude du texte. Lors de la rédaction du résumé, l'entreprise doit en outre veiller à ce que le texte soit complet (mention de l'ensemble des risques et des mesures de réduction des risques) et rédigé

dans un langage compréhensible. Le résumé du PGR est contrôlé par Swissmedic. En l'absence d'objections, il est ensuite mis en ligne sur le site Internet de Swissmedic, avec un lien sur la plateforme AIPS. Le résumé du PGR ne fait l'objet d'aucune correspondance séparée avec le titulaire de l'autorisation. En cas d'objection, le titulaire de l'autorisation est contacté. Mises à jour de résumés de PGR : lorsque le PGR doit être mis à jour au cours du cycle de vie du médicament (voir chapitre 7), il y a lieu d'actualiser aussi son résumé. Les exigences de forme et de fond à respecter dans ce cas sont les mêmes que celles susmentionnées. Les mises à jour de PGR doivent être soumises avec les PSUR/PBRER. Pour de plus amples informations, veuillez vous référer au Guide complémentaire « MU103_10_001f_WL Guide complémentaire RMP ICH E2E Informations relatives à l'envoi des rapports HMV4 », qui est disponible sur le site Internet de Swissmedic → Médicaments à usage humain → Surveillance du marché → Risk Management (PSURs, PV Planning, RMP summaries).

PSUR

Après la délivrance de l'autorisation, des « Periodic Safety Update Reports (PSUR) » doivent nous être envoyés tous les ans. Pour de plus amples informations à ce sujet, nous vous renvoyons aux explications sur les PSUR données dans le Guide complémentaire « MU103_10_002f_WL Guide complémentaire Envoi des informations PSUR/PBRER HMV4 », qui est disponible sur le site Internet de Swissmedic → Médicaments à usage humain → Surveillance du marché → Risk Management (PSURs, PV Planning, RMP summaries). Pour toute question, nous vous invitons à nous appeler au +41 (0)58 462 02 43. Les PSUR doivent être envoyés (le cas échéant, en tant que nouvelle séquence eCTD) avec le formulaire correspondant (« I-314.AA.01-A11f_Formulaire PSUR et PBRER de TrSt/TG/OGM ») via le portail ou par courrier, à l'adresse suivante : Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques, unité Transplants, Hallerstrasse 7, 3012 Berne. Le formulaire est disponible sur le site Internet de Swissmedic → Médicaments à usage humain → Catégories particulières de médicaments → Transplants standardisés → Documents et formulaires → Biovigilance TrSt/TG/OGM.

Biovigilance

Un système de surveillance des patients incluant un plan de mesures appropriées doit être établi. Et parce qu'il s'agit dans le cas présent de produits dont on ne connaît pas tous les risques, tous les effets indésirables, même ceux jugés non graves, doivent être annoncés à Swissmedic. Il s'agit notamment des événements qui sont survenus lors du prélèvement, de l'application et de la fabrication des produits. Pour les produits qui renferment des OGM, ces dispositions valent également en cas de libération accidentelle du produit dans l'environnement ou de transfert à d'autres êtres humains ou animaux. De plus amples informations sur les annonces relatives à des TrSt/TG/OGM sont disponibles sur le site Internet de Swissmedic → Médicaments à usage humain → Catégories particulières de médicaments → Transplants standardisés → Documents et formulaires → Biovigilance TrSt/TG/OGM.

Les annonces doivent être faites avec le formulaire du CIOMS et/ou le formulaire « I-314.AA.01-A03f Formulaire Annonce d'effets indésirables TrSt/TG/OGM », qui doivent être envoyés à l'adresse suivante : biovigilance@swissmedic.ch.

6 ANNEXE I

Liste non exhaustive des transplants qui ne correspondent pas à la définition des « transplants standardisés ».

Type de transplant	Préparation, conservation (exemples)
Organes	Reins, cœur, foie, etc.
Tissus musculo-squelettiques	
Os : transplants massifs, têtes de hanches	Congelés non manipulés, lyophilisés, stérilisés par irradiation, nettoyés dans des conditions d'asepsie (après déplétion de la moelle osseuse)
Transplants ostéocartilagineux et ménisques	Ménisque congelé non manipulé, cryoconservé, stérilisé par irradiation, lyophilisé
Fascia lata ou autres tendons	Congelés non manipulés, lyophilisés, stérilisés, cryoconservés, nettoyés dans des conditions d'asepsie
Ligaments et tendons	Congelés non manipulés, lyophilisés, stérilisés par irradiation, nettoyés dans des conditions d'asepsie, cryoconservés
Cartilage	Congelé non manipulé, stérilisé, nettoyé dans des conditions d'asepsie, cryoconservé
Peau	Fraîche non manipulée, cryoconservée, conservée dans le glycol, conservée dans le glycol après stérilisation, séchée à l'air / lyophilisée, séchée à l'air / lyophilisée après stérilisation
Membrane amniotique	Fraîche non manipulée, cryoconservée, conservée dans le glycol, conservée dans le glycol après stérilisation, séchée à l'air / lyophilisée, séchée à l'air / lyophilisée après stérilisation
Tissus cardiovasculaires	
Valvules, vaisseaux, veines et artères cardiaques	Non manipulés frais, cryoconservés
Péricarde	Non manipulé frais, cryoconservé, stérilisé par rayonnement
Tissus oculaires	
Cornée	Non manipulée fraîche, conservée dans un milieu de culture ou dans la solution Optisol
Sclère	Congelée

Suivi des modifications

Version	Description de changement	sig
1.0	Processus Transfer ATM dans le domaine des autorisations Attribution d'un nouveau numéro d'identification Adaptations formelles, nouvelle mise en page	dei