

Aide-mémoire

relatif aux médicaments non standardisés

et

à la liste des médicaments
et groupes de médicaments non standardisés
dont le procédé de fabrication est soumis à autorisation
selon l'annexe 3 OASMed

Le présent aide-mémoire remplace l'interprétation intitulée « Classification de diverses préparations à base de sérum autologue à l'aune de la législation sur les produits thérapeutiques » qui a été publiée dans le Journal Swissmedic 4/2012 (page 335).

Version : 31 août 2020

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Médicaments non standardisés.....	3
3.	Obligation d'autorisation pour le procédé de fabrication des médicaments non standardisés	4
3.1	Obligation d'autorisation pour les procédés d'obtention et de fabrication	4
3.2	Entrée en vigueur de l'obligation d'autorisation le 1 ^{er} juillet 2020	4
3.3	Dérogations aux nouvelles dispositions	5
4.	Mise en œuvre de la nouvelle obligation d'autorisation pour les médicaments non standardisés qui figurent dans la liste.....	5
4.1	Autorisation d'exploitation pour la fabrication de médicaments non standardisés	5
4.2	Demandes d'autorisation du procédé de fabrication de médicaments non standardisés qui figurent dans la liste	7
4.3	Exigences fondamentales à respecter pour l'autorisation	8
4.4	Dispositions transitoires	9

1. Contexte

On a assisté ces dernières années au développement d'un nombre croissant de thérapies novatrices reposant sur des produits qui, en raison de leur origine ou de leurs caractéristiques biologiques, ne sont pas standardisés comme des médicaments industriels, mais sont fabriqués sur mesure pour chaque patient. En outre, il est fréquent que des substances endogènes du patient ou de l'animal soient transformées pour créer un produit qui est ensuite administré à ce même patient ou animal, ou à un petit nombre de patients.

Considérées comme des médicaments, ces préparations sont généralement soumises à autorisation selon l'art. 9, al. 1 LPTh dès lors que les dispositions dérogatoires de l'art. 9, al. 2 LPTh ne s'appliquent pas. Entrent dans le champ d'application de la dérogation prévue à l'art. 9, al. 2 LPTh tous les médicaments à formule, les préparations destinées à des essais cliniques et les médicaments qui ne peuvent pas être standardisés (médicaments non standardisés).

2. Médicaments non standardisés

Lors de l'adoption de la loi sur les produits thérapeutiques (LPTTh) en l'an 2000, les produits considérés comme des médicaments non standardisés étaient essentiellement les produits sanguins labiles. Les ordonnances d'exécution comprennent de nombreuses dispositions particulières pour le sang et les produits sanguins dans le but de garantir la sécurité et la qualité de ces préparations dispensées d'autorisation. Lors de l'adoption de la loi sur les produits thérapeutiques, le Conseil fédéral avait déjà soumis à autorisation certains procédés de fabrication de produits sanguins labiles (notamment les procédés d'inactivation ou d'élimination des agents pathogènes).

Du fait de leur origine et de leur variabilité biologique, par exemple, les préparations préparées sur mesure pour chaque patient ne peuvent souvent pas, en tant que telles, être aussi standardisées que les médicaments classiques. Toutefois, ces produits ne répondent pas aux définitions des médicaments à formule puisque, même s'ils sont spécifiquement préparés sur ordonnance pour un patient donné, ils sont généralement obtenus ou fabriqués selon un procédé standardisé, contrairement aux préparations à formule. Généralement, la fabrication n'a lieu ni dans une officine publique, ni dans une pharmacie d'hôpital.

Les préparations et groupes de préparations qui sont à ce jour considérés comme des médicaments non standardisés au sens de l'art. 9, al. 2, let. e LPTTh sont :

- les produits sanguins labiles comme les concentrés érythrocytaires, le plasma pour transfusion, les concentrés plaquettaires ;
- les collyres de sérum ;
- les extraits de cellules organiques d'origine animale ;
- les préparations de microbiote fécal (prélevé chez un ou plusieurs donneurs sains pour des patients prédéfinis) ;
- le plasma riche en plaquettes (PRP) ;
- le fibrinogène riche en plaquettes ;
- Orthokine ;
- les autovaccins vétérinaires spécifiques à un cheptel.

Les transplants non standardisés ne sont pas mentionnés ici. Les règles qui s'appliquent à ces préparations, qui sont en partie aussi préparées sur mesure pour chaque patient, ne font pas l'objet du présent aide-mémoire.

La fabrication et la remise des médicaments non standardisés qui ne sont mentionnés ni dans le présent document ni dans la liste selon l'annexe 3 OASMéd n'échappent pas à la surveillance des autorités, puisque la fabrication de ces produits est également soumise à l'obligation d'obtention d'une autorisation d'exploitation et/ou à d'autres exigences cantonales. Les cantons peuvent faire appel à Swissmedic lorsque, dans le cadre de leurs responsabilités de surveillance et de police sanitaire, ils constatent des activités de fabrication et/ou de remise de médicaments présumés non standardisés.

3. Obligation d'autorisation pour le procédé de fabrication des médicaments non standardisés

3.1 Obligation d'autorisation pour les procédés d'obtention et de fabrication

Lors de la révision de la loi sur les produits thérapeutiques et de l'adaptation des dispositions d'exécution pour début 2019, le législateur a étendu à certains médicaments ou groupes de médicaments non standardisés supplémentaires l'obligation d'autorisation applicable aux procédés de fabrication. Il a par ailleurs confié à Swissmedic la compétence de désigner, après consultation d'experts, certains médicaments non standardisés qui présentent un profil de sécurité ou d'efficacité insuffisamment connu ou un risque accru en raison de leur composition, de leur dosage ou de leur mode d'administration et de les soumettre à l'obligation d'obtention d'une autorisation pour leur procédé de fabrication afin de protéger les patients ou les animaux.

Au vu des risques potentiels parfois importants de ces approches thérapeutiques innovantes, l'objectif de la procédure d'autorisation du procédé d'obtention ou de fabrication de telles préparations est non seulement de garantir que ces produits préparés sur mesure pour chaque patient présentent une qualité, une sécurité d'emploi et une efficacité suffisantes, mais aussi de prévenir toute tromperie à l'égard des patients.

3.2 Entrée en vigueur de l'obligation d'autorisation le 1^{er} juillet 2020

La liste des médicaments ou groupes de médicaments dont le procédé d'obtention ou de fabrication est soumis à autorisation depuis le 1^{er} juillet 2020 figure à l'annexe 3 OASMéd. Cette liste est publiée par Swissmedic.

Selon la liste publiée depuis le 1^{er} juillet 2020, le procédé de fabrication des médicaments non standardisés suivants est désormais soumis à autorisation :

- collyre de sérum, pour utilisation autologue ;
- collyre de sérum, pour utilisation allogénique ;
- extraits de cellules organiques d'origine animale ;
- transfert de microbiote fécal, pour utilisation allogénique ;
- plasma riche en plaquettes (PRP), pour utilisation autologue ou allogénique (parentérale) ;
- plasma riche en plaquettes (PRP), pour utilisation autologue ou allogénique (topique) ;
- fibrinogène riche en plaquettes (PRF), pour utilisation autologue ou allogénique (topique) ;
- Orthokine.

Voir :

https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/fr/dokumente/recht-normen/HMV4-SMC-Appendices/vazv-anh3-art42a-zulassungspflichtige_herstellungsverfahren.pdf.download.pdf/20200701_Anh_3_VAZV_FR_Arzneimittel_und_Arzneimittelgruppen_mit_zulassungspflichtigem_Herstellungsverfahren.pdf

3.3 Dérogations aux nouvelles dispositions

La loi sur les produits thérapeutiques prévoit que la fabrication et l'utilisation de médicaments non standardisés puissent avoir lieu comme auparavant, sans que les nouvelles dispositions s'appliquent, dès lors que les conditions suivantes sont remplies :

1. Les préparations autologues sont préparées dans le respect des consignes du fabricant des appareils ou, pour les dispositifs médicaux, conformément à l'information sur le dispositif médical fournie par le fabricant.
2. Jusqu'à l'administration du médicament, le patient ne quitte pas la pièce dans laquelle la matière première a été prélevée. Il y reste aussi pendant la préparation.
3. La matière première prélevée chez le patient est préparée (centrifugée, filtrée, etc.) dans la même pièce, sous la surveillance directe du médecin traitant.
4. La préparation a lieu en milieu confiné.
5. Le produit est utilisé ou administré au patient immédiatement après sa préparation, par le médecin traitant en personne ou par l'un de ses auxiliaires directement sous sa responsabilité, qui est tenu de suivre ses consignes.
6. La préparation fabriquée ne doit pas être utilisée pour le traitement d'autres patients.
7. La préparation fabriquée ne doit pas être remise au patient.
8. La procédure et sa documentation doivent être fixées par écrit dans le système d'assurance-qualité.

Les critères 1 à 8 doivent tous être respectés sans exception. Dans tous les cas, le patient doit être informé au préalable et donner son consentement (de préférence par écrit).

Ne sont pas admises sans consentement les situations suivantes :

- Le traitement du matériel prélevé et l'utilisation des préparations ont lieu après une période de stockage et/ou sont différés dans le temps.
- La suite de la préparation ou le retraitement des fractions obtenues ont lieu en dehors du milieu confiné.
- Des principes actifs ou des excipients spéciaux sont ajoutés à l'échantillon prélevé pendant son traitement.
- Plusieurs doses sont préparées en une ou plusieurs étapes de travail en vue d'utilisations multiples et/ou d'une utilisation différée dans le temps.
- Le traitement du matériel prélevé est effectué pour des tiers.

Lorsque les nouvelles dispositions ne s'appliquent pas, la personne qui assure le traitement doit respecter un devoir de diligence général vis-à-vis des patients afin de pouvoir en garantir la sécurité, la qualité et l'efficacité.

4. Mise en œuvre de la nouvelle obligation d'autorisation pour les médicaments non standardisés qui figurent dans la liste

4.1 Autorisation d'exploitation pour la fabrication de médicaments non standardisés

Pour pouvoir soumettre une demande d'autorisation d'un procédé d'obtention ou de fabrication, le requérant doit être titulaire d'une autorisation d'exploitation en cours de validité. Les médicaments non standardisés se distinguant nettement des préparations à formule, leur fabrication et leur mise

sur le marché requièrent une autorisation d'exploitation délivrée par Swissmedic. La surveillance de la fabrication et de la mise sur le marché de ces produits incombe donc en premier lieu à Swissmedic. Les bonnes pratiques de fabrication énoncées à l'annexe 1 OAMéd doivent être respectées lors de la fabrication.

Les cantons sont responsables de la surveillance et du contrôle des activités médicales dans les hôpitaux, les cliniques et les cabinets qui proposent ou administrent des traitements par des médicaments non standardisés. Cela implique aussi la réalisation de contrôles et la prise de mesures lorsque des médicaments non standardisés qui figurent dans la liste sont utilisés sans respecter les obligations d'obtention d'une autorisation et d'une autorisation d'exploitation.

Les codes applicables à la fabrication de médicaments non standardisés sont les suivants :

- Pour les médicaments non standardisés d'origine biologique, il convient de cocher les codes 1.3.1.8 et 1.3.2.8. La désignation du produit ou du groupe de produits doit être indiquée dans le champ de texte pour les deux codes.
- Le code pertinent pour les médicaments non standardisés qui ne sont pas d'origine biologique est le code 1.4.1.3. La désignation du produit ou du groupe de produits doit là encore être précisée dans le champ de texte.
- Le groupe de codes applicable aux produits sanguins labiles est le groupe 8.

		1.3	Médicaments biologiques	
		1.3.1	Médicaments biologiques	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.1.1	Produits sanguins	...
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.1.2	Produits immunologiques	...
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.1.5	Produits de biotechnologie	...
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.1.6	Produits d'extraction d'origine humaine ou animale	...
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.1.8	Autres médicaments biologiques:
		1.3.2	Certification de lots (libération technique)	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.2.1	Produits sanguins	...
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.2.2	Produits immunologiques	...
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.2.5	Produits de biotechnologie	...
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.2.6	Produits d'extraction d'origine humaine ou animale	...
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.2.8	Autres médicaments biologiques:
		1.4	Autres produits ou opérations de fabrication	
		1.4.1	Fabrication de:	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.4.1.1	Phytomédicaments	...
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.4.1.2	Médicaments homéopathiques	...
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.4.1.3	Autres:

Pour les produits qui doivent faire l'objet d'une demande d'autorisation pendant le délai de transition courant jusqu'au 30 juin 2021, les demandes d'octroi ou de modification d'une autorisation d'exploitation doivent être soumises à Swissmedic d'ici au 31 décembre 2020 au plus tard.

4.2 Demandes d'autorisation du procédé de fabrication de médicaments non standardisés qui figurent dans la liste

Quiconque veut utiliser ou mettre sur le marché un procédé pour des médicaments non standardisés doit soumettre à Swissmedic une demande d'autorisation accompagnée des documents requis. Au cours de la procédure d'autorisation, Swissmedic vérifie si les conditions d'autorisation sont respectées.

L'art. 34 OMéd précise que les dispositions fondamentales de la procédure d'autorisation de mise sur le marché généralement applicables aux médicaments, s'appliquent par analogie à l'autorisation des procédés d'obtention ou de fabrication. Cela implique, en particulier, les dispositions suivantes de l'ordonnance sur les médicaments : art. 3 (Demande d'autorisation de mise sur le marché), art. 7 (Procédure rapide d'autorisation de mise sur le marché), art. 8 (Préavis et collaboration), art. 10 (Transmissibilité), art. 12 (Renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché), art. 13 (Révocation et suspension) et art. 30 (exclusivité des données).

Les délais sont ceux énoncés dans le Guide complémentaire « ZL000_00_014f_WL Guide complémentaire Délais applicables aux demandes d'autorisation HVM4 ».

Exigences générales relatives aux documents joints aux demandes

Les exigences sont décrites en détail dans l'aide-mémoire *Exigences relatives aux documents d'autorisation des médicaments et transplants non standardisés*. Ce document est disponible sur le site Internet de Swissmedic → Services et listes → Documents et formulaires → Transplants standardisés → Approbation des procédures.

La documentation doit être soumise soit sur papier avec copie eDok, soit au format 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 HVM4 » ou « ZL000_00_020f_WL Guide complémentaire Exigences formelles HVM4 » et dans le tableau « ZL000_00_006f_VZ Liste des documents à soumettre HVM4 ».

Les formulaires de demande à présenter pour l'autorisation d'un médicament non standardisé sont disponibles sur le site Internet de Swissmedic → Services et listes → Documents et formulaires → Transplants standardisés → Approbation des procédures.

Les formulaires à soumettre pour une nouvelle demande sont les suivants :

- ZL000_00_031f_FO Formulaire Produits d'origine animale ou humaine HVM4 ;
- I-320.AA.01-A01f Formulaire Demande d'autorisation de mise sur le marché Médicaments/transplants non standardisés ;
- I-320.AA.01-A02f Formulaire Demande – Renseignements concernant les fabricants Médicaments/transplants non standardisés ;
- I-320.AA.01-A03f Formulaire Demande – Déclaration complète Médicaments/transplants non standardisés.

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 », qui est disponible sur le site Internet de Swissmedic → Services et listes → Documents et formulaires → Transplants standardisés → Autorisations TrSt/TG/OGM → Modifications et extensions d'autorisation OPTH4.

Réception et enregistrement de la demande

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.

4.3 Exigences fondamentales à respecter pour l'autorisation

Les médicaments non standardisés dont les procédés de fabrication sont soumis à autorisation se caractérisent par le fait qu'ils présentent un risque élevé en raison de leur indication, de leur composition, de leur dosage ou de leurs modes d'administration, mais aussi du fait des preuves insuffisantes de leur sécurité et efficacité.

Approche basée sur les risques

Les procédés de fabrication des médicaments non standardisés sont autorisés à l'issue d'un examen approfondi des données relatives à la fabrication ainsi que de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité. Toutefois, la gamme de produits qui peuvent être qualifiés de médicaments non standardisés est très hétérogène. En raison des particularités des médicaments non standardisés, certaines exigences nécessitent d'être adaptées étant donné la spécificité de la nature et de la portée des données analytiques, précliniques et cliniques requises pour établir la qualité, la sécurité et l'efficacité en prenant en considération les propriétés biologiques et fonctionnelles.

Le procédé revendiqué doit être associé à une indication et à un mode d'administration définis. Le produit peut uniquement être autorisé et utilisé pour cette indication. En cas d'indications ou de modes d'administration divergents ou de modifications du procédé, l'art. 34 OMéd doit être appliqué. Le titulaire de l'autorisation doit s'assurer que les produits fabriqués selon le procédé de fabrication sont exclusivement utilisés pour l'indication autorisée.

Des données bibliographiques suffisantes sur les plans préclinique et clinique doivent être disponibles pour les indications cliniques en question (usage bien établi [*well-established use*]). Si la sécurité et l'efficacité ne sont pas suffisamment établies par des références bibliographiques, une documentation complète concernant les données précliniques et cliniques doit être soumise en plus de la documentation complète relative à la qualité.

Les données cliniques doivent être recueillies dans le cadre d'études conformes aux BPC et démontrer l'efficacité dans l'indication et le dosage revendiqués. À cet égard, les alternatives thérapeutiques déjà existantes dans la même indication doivent être prises en compte. La préparation à l'étude doit être fabriquée selon le même procédé que le produit revendiqué. Les analyses statistiques des données et des expériences recueillies pendant les études cliniques sont indispensables pour l'évaluation globale de l'efficacité et de la sécurité. Lors de l'analyse de l'efficacité, tout l'environnement thérapeutique doit être évalué et pris en compte (p. ex. interventions chirurgicales ou autres traitements concomitants de type médicamenteux et non médicamenteux). Pour pouvoir démontrer l'efficacité et la sécurité des produits ayant un effet à long terme, un suivi doit être planifié sur une période suffisamment longue.

Une analyse des risques basée sur les données cliniques doit être soumise. 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 précliniques, des données cliniques recueillies jusque-là avec la préparation et des informations se rapportant à une préparation comparable. Tous les facteurs de risque possibles et les effets à long terme, y compris les effets potentiellement négatifs, doivent être pris en considération.

La documentation soumise doit fournir des informations sur la qualité du produit (fabrication, validations, spécifications, etc.). Dans la mesure du possible, le dosage et l'indication retenus doivent être basés sur des études précliniques ainsi que sur des résultats relatifs à la qualité et représenter le dosage efficace minimal, le dosage optimal ainsi que le dosage maximal sûr pour les différentes utilisations dans tout l'environnement thérapeutique.

En cas de non-respect des dispositions légales, aucune autorisation ne peut être délivrée, ou une autorisation peut être accordée avec des charges ou pour une durée limitée. Les contraventions peuvent par ailleurs être sanctionnées par une peine et des amendes dans le cadre de l'exécution de mesures administratives.

PSUR

Après délivrance de l'autorisation, des *Periodic Safety Update Reports* (PSUR) doivent être soumis chaque année. Pour de plus amples informations à ce sujet, nous vous renvoyons au 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 (Signalmanagement, PSURs, RMPs/RMP summaries).

Biovigilance

Un système de surveillance des patients avec un plan de mesures correspondant doit être établi. Les effets indésirables graves ou inconnus doivent être signalés à Swissmedic.

Les déclarations doivent être faites au moyen du formulaire du CIOMS (CIOMS Form) et/ou du formulaire « I-314.AA.01-A03f Formulaire Déclaration d'un effet indésirable d'un médicament / d'un défaut de qualité / d'une libération exceptionnelle / d'un procédé de TrSt/TG/OGM », à envoyer à l'adresse suivante : biovigilance@swissmedic.ch.

4.4 Dispositions transitoires

Les médicaments ou groupes de médicaments figurant dans la liste ne peuvent être utilisés que si leur procédé d'obtention ou de fabrication est autorisé par Swissmedic. Les médicaments qui étaient déjà employés en Suisse avant le 1^{er} janvier 2019 doivent faire l'objet d'une demande d'autorisation dans un délai de 12 mois après la publication de la liste, c'est-à-dire d'ici au **31 juin 2021** au plus tard. Les procédés correspondants peuvent continuer à être utilisés jusqu'à ce que Swissmedic ait rendu sa décision. Les demandes d'octroi ou de modification d'une autorisation d'exploitation pour ces produits doivent être soumises à Swissmedic au plus tard six mois avant.