

Position concernant les exigences pour la fabrication et l'administration
de médicaments de thérapie innovante de fabrication hospitalière

Livre blanc

Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)

Hôpitaux universitaires de Bâles (USB)

Hôpital universitaire de Berne (Insel Gruppe)

Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)

Hôpital universitaire de Zurich (USZ)

Médecine universitaire suisse (unimedsuisse)

Auteurs-trices (par ordre alphabétique)

Prof. Anne Angelillo-Scherrer (Insel Gruppe), Prof. Caroline Arber (CHUV), Dr Francesco Ceppi (CHUV), Dr. Michael Daskalakis (Insel Gruppe), Prof. Georges Coukos (CHUV), Prof. Bernhard Genter (CHUV), Prof. Jürg Halter (USB), Prof. Andreas Holbro (USB), Prof. Lukas Jeker (USB), Prof. Nina Khanna (USB), Prof. Andrea Klein (Insel Gruppe), Prof. Thomas Kündig (USZ), Prof. Heinz Läubli (USB), Prof. Olivier Michielin (HUG), Prof. Denis Migliorini (HUG), Prof. Urban Novak (Insel Gruppe), Prof. Thomas Pabst (Insel Gruppe), Prof. Matthias Roth-Kleiner (CHUV), Dr Sabine Thomas, Prof. Jean Villard (HUG).

Version : V01

Date : 05.03.2024

État : Approuvé le 5 mars par le Comité des directeurs médicaux unimedsuisse.

Table des matières

1. Avant propos.....	3
2. Contexte	3
3. Position sur la procédure de demande d'autorisation d'HE et sur les exigences d'autorisation pour les HE	4
3.1. Position concernant la procédure de demande d'autorisation comme HE et les exigences de qualité, sécurité et d'efficacité.....	4
3.1.1. Position concernant la procédure de demande d'autorisation comme HE	4
3.1.2. Position concernant les exigences de qualité et de sécurité et d'efficacité.....	4
3.2. Position concernant la production occasionnelle et en petites quantités (art.2b alinéa 1 lettre a de la loi sur la transplantation du 29.09.2023 (LT))	5
3.3. Position concernant l'utilisation des HE pour un patient déterminé (art.2b alinéa 1 lettre b de la loi sur la transplantation du 29.09.2023 (LT))	5
3.4. Position concernant l'utilisation des HE dans un hôpital, une clinique ou un autre établissement sous la responsabilité d'un médecin (art.2b alinéa 1 lettre c de la loi sur la transplantation du 29.09.2023 (LT)).....	6
3.5. Position concernant la condition d'utilisation des HE, s'il n'existe pas de transplant standardisé ou si un produit thérapeutique de substitution équivalent autorisé est disponible (art.2b alinéa 1 lettre d de la loi sur la transplantation du 29.09.2023 (LT))	6
3.6. Position concernant la condition d'utilisation des HE et la démonstration qu'un rapport positif entre les avantages et les risques est escompté (art.2b alinéa 1 lettre e de la loi sur la transplantation du 29.09.2023 (LT))	6
4. Recommandations générales supplémentaires	7

1. Avant propos

Les hôpitaux universitaires sont fortement impliqués dans la recherche et le développement ainsi que la fabrication des médicaments de thérapie innovante.

Sous mandat du comité des directeurs médicaux unimedsuisse a créé en 2022 un groupe de travail composé d'experts cliniques des cinq hôpitaux universitaires dans ce domaine. Les objectifs de ce groupe de travail sont d'assurer une collaboration nationale dans les différents domaines cliniques, de fournir une position nationale des hôpitaux universitaires dans le domaine des médicaments de thérapie innovante (ATMP) d'apporter une expertise aux autorités et de viser une collaboration internationale.

Swissmedic, l'autorité de contrôle des médicaments de thérapie innovante a créé en 2022 une nouvelle division ATMP et souhaite collaborer étroitement avec les acteurs du secteur.

Le 29 septembre 2023, le parlement a adopté la révision de la loi sur la transplantation¹. L'applicabilité des dispositions régissant les transplants standardisés est précisée et délimitée par rapport aux dispositions de la loi sur les produits thérapeutiques. En outre, la possibilité d'une autorisation exceptionnelle permettant aux hôpitaux d'utiliser des transplants standardisés non autorisés a été introduite.

Le 8 décembre 2023, le Conseil fédéral a ouvert la procédure de consultation sur la révision de la loi sur les produits thérapeutiques visant à définir une nouvelle réglementation pour les médicaments de thérapie innovante.

En raison de ces changements législatifs en cours, le 16 janvier 2024 les experts d'unimedsuisse et des représentants de Swissmedic se sont rencontrés, pour discuter des dispositions envisagées par les autorités. Les hôpitaux universitaires ont demandé à ce que les exigences du droit d'exécution en cours de travaux prennent en compte les attentes des hôpitaux universitaires dans ce domaine afin que les exigences définies dans les ordonnances liées soient applicables dans la pratique hospitalo-universitaire. Il a été convenu que les experts cliniques d'unimedsuisse rédigent sous forme de livre blanc leurs positions concernant les exigences réglementaires pour l'autorisation de fabrication et d'utilisation des préparations hospitalières de thérapie innovante et les transmettent aux autorités.

2. Contexte

La loi sur la transplantation révisée adoptée par le parlement le 29 septembre 2023 décrit sous le nouvel article 2b les exigences légales pour l'utilisation temporaire d'un transplant standardisé non autorisé, nommée plus communément en anglais **Hospital Exemption (HE)**.

L'HE est un mécanisme essentiel conçu pour garantir un accès rapide à des traitements sûrs, efficaces et de qualité et légalement réglementés, aux patients souffrant de maladies rares ou à ceux qui n'ont pas d'options thérapeutiques efficaces. En Suisse, les ATMP comprennent les produits de transplantation au sens de la loi sur la transplantation (tels que les produits de thérapie cellulaire somatique et les produits issus de l'ingénierie tissulaire), les produits de thérapie génique et d'autres produits à base d'acide nucléique tels que définis dans le projet de révision de la loi sur les produits thérapeutiques² actuellement en consultation.

L'écosystème académique suisse, qui comprend les universités, le système des écoles polytechniques fédérales et les hôpitaux universitaires, est technologiquement et scientifiquement avancé et capable de fournir des produits innovants qui sont prêts à faire la différence dans la vie des patients. En outre, il est équipé de plusieurs installations GMP qui peuvent fabriquer des produits développés par des groupes de R&D locaux. Enfin, il dispose d'environnements cliniques sophistiqués avec des groupes cliniques qualifiés qui peuvent appliquer des thérapies innovantes. Par conséquent, toutes les

¹ [Loi sur la transplantation-modification du 29 septembre 2023](#)

² [Révision partielle de la loi sur les produits thérapeutiques 2023](#)

conditions sont définies pour garantir la production de produits innovants sûrs et de qualité dans le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et de les administrer en toute rigueur sous respect des bonnes pratiques cliniques (BPC).

Les cliniciens impliqués dans ces environnements de pointe dans les hôpitaux universitaires qui collaborent avec les groupes de développement technologique de la R&D ont potentiellement accès aux nouvelles technologies ATMP, peuvent proposer à leurs patients des solutions thérapeutiques susceptibles de leur sauver la vie. Le mécanisme d'HE favorise également l'accès aux enfants à des thérapies innovantes. En raison de la petite taille de la population pédiatrique, les thérapies destinées aux enfants font souvent défaut. L'HE permettra d'améliorer l'offre thérapeutique pour les patients souffrant de maladies rares et pour la population pédiatrique.

3. Position sur la procédure de demande d'autorisation d'HE et sur les exigences d'autorisation pour les HE

3.1. Position concernant la procédure de demande d'autorisation comme HE et les exigences de qualité, sécurité et d'efficacité

3.1.1. Position concernant la procédure de demande d'autorisation comme HE

La demande doit être déposée dès le début du développement clinique. La plateforme [« innovation-office »](#) proposée par Swissmedic est appropriée pour accompagner le processus de demande de manière interactive transparente et précoce.

Une première demande d'autorisation comme HE doit inclure les informations précliniques ou cliniques, une description du processus de fabrication, les spécifications du produit, le plan de gestion des risques et de suivi des résultats, ainsi qu'une justification de la demande comme HE à la place de la conduite d'une étude clinique ou en complément de la conduite d'une étude clinique. La décision de Swissmedic à une première demande d'utilisation doit être rendue dans les 30 jours.

Pour une demande suivante d'utilisation d'HE pour la même thérapie innovante, une procédure d'examen accélérée doit être mise en place, à l'instar du mécanisme compassionnel (Compassionate use), et une décision doit être émise par Swissmedic en quelques jours.

3.1.2. Position concernant les exigences de qualité et de sécurité et d'efficacité

L'ATMP à administrer sous le régime de l'HE doit être fabriqué dans des conditions BPF (Bonnes pratiques de fabrication) dans un environnement autorisé par Swissmedic. Au cours du processus de fabrication conforme aux BPF, les critères de qualité de la fabrication et de la libération doivent être respectés. L'ATMP doit être administré en clinique selon les règles des BPC (Bonnes pratiques cliniques). Dans le cas où des matières premières (starting materials) ou de départ (raw materials) ne sont pas disponibles en qualité BPF pour la fabrication d'un produit à administrer sous le régime de l'HE, il est possible d'utiliser des matières premières ou de départ de haute qualité, à condition que la documentation sur la qualité fournisse un plan de gestion des risques acceptable à Swissmedic, et que l'ensemble du processus de fabrication soit réalisé dans des conditions BPF.

Au moment de l'introduction de la demande d'autorisation d'un produit comme HE, le certificat de BPF pour la fabrication du produit ne doit pas être obligatoire, mais le titulaire de l'autorisation doit en disposer avant de commencer la préparation de l'ATMP comme HE.

Les institutions disposant d'installations de fabrication autorisées doivent pouvoir soumettre une demande globale pour un procédé de fabrication d'un produit générique spécifique (par exemple, CAR-T, produit à base d'ARN ou d'ADN). Une fois ce procédé de fabrication autorisé par Swissmedic, toute demande ultérieure pour un produit fabriqué par le même procédé de fabrication mais comprenant un simple changement de séquence, doit être évalué par un examen accéléré par Swissmedic.

Swissmedic doit établir en collaboration avec les experts des hôpitaux universitaires dans ce domaine des exigences nationales de qualité et de sécurité et d'efficacité pour lesquelles une utilisation des ATMP comme HE est possible.

La demande d'utilisation d'un ATMP sous le régime de l'HE doit être approuvée, si le même ATMP ait été fabriqué et autorisé dans un autre pays qui a instauré un contrôle des médicaments équivalent, reconnu par Swissmedic. De plus, une condition pour l'autorisation est que l'ATMP soit fabriqué dans les conditions BPF au sein d'une installation de fabrication autorisée par Swissmedic et en suivant le même processus de fabrication.

Dans cas exceptionnels dûment justifiés, l'ATMP peut être fabriqué en dehors d'une installation BPF mais dans des zones propres avec un niveau de propreté environnementale approprié ou dans un système clos dans un environnement contrôlé non classifié (par exemple, si la fabrication de l'ATMP a lieu dans la salle d'opération et qu'il n'est pas possible de déplacer la production dans une salle blanche extérieure en raison du court laps de temps entre le prélèvement et l'administration du produit puisque le patient est dans la salle d'opération en attente de l'administration de l'ATMP). Dans ces cas exceptionnels, il convient de démontrer que le bénéfice clinique escompté pour le patient l'emporte sur les risques liés à l'absence d'un environnement classifié à savoir que le traitement permet de soigner une maladie susceptible d'être mortelle pour le patient ou de lui causer des problèmes de santé graves et chroniques.

Afin de garantir la sécurité des HE fabriqués et la traçabilité des produits administrés, des données de risques doivent être collectées. Il s'agit de définir un set de données minimales à recueillir dans le cadre d'un Risk Management Plan (RMP). Ces exigences minimales nationales sont également à établir en collaboration avec des experts du domaine (voir chapitre 4.).

Pour la demande d'autorisation d'une HE des données cliniques antérieures doivent pouvoir être présentées, si elles sont disponibles, par exemple si ces données ont déjà été publiées ou sont issues d'une étude clinique non publiée, achevée et analysée. La demande d'autorisation doit inclure ces données cliniques prouvant l'efficacité de l'ATMP dans la même indication clinique ou dans d'autres indications cliniques. Les données relatives à la qualité et la sécurité doivent également être présentées.

3.2. Position concernant la production occasionnelle et en petites quantités (art.2b alinéa 1 lettre a de la loi sur la transplantation du 29.09.2023 (LT))

Les termes « occasionnels » et « en petite quantité » ne doivent pas être définis de manière générale, mais ils doivent être évalués et fixés individuellement pour des demandes concrètes. Les demandeurs doivent pouvoir justifier l'utilisation et le nombre de patients traités lors de la demande.

L'utilisation d'ATMP sous le régime de l'HE doit être autorisée à la fois pour le traitement d'une maladie susceptible d'être mortelle pour le patient ou de lui causer des problèmes de santé graves et chroniques. Mais l'autorisation doit être également accordée en vue d'un accès précoce aux patients dans des conditions où le pronostic vital est plus modéré mais dans des domaines thérapeutiques où le traitement disponible est insatisfaisant. Par exemple dans le cas de médicaments antirétroviraux ou de thérapies pour des cancers avancés non guérissables ou des maladies rares sous le régime de l'HE.

3.3. Position concernant l'utilisation des HE pour un patient déterminé (art.2b alinéa 1 lettre b de la loi sur la transplantation du 29.09.2023 (LT))

Un ATMP doit pouvoir être utilisé sous le régime de l'HE en tant que "première application chez l'homme", c'est-à-dire avant le début d'une étude de phase I, à condition que la demande atteste des preuves précliniques solides étayant un bénéfice potentiel très élevé et un rapport bénéfice/risque acceptable pour le patient dans un cas exceptionnel justifié. Les preuves doivent être apportées que l'ATMP a été fabriqué dans des conditions GMP répond aux spécifications prévues en termes de mécanisme d'action et présente l'effet biologique attendu.

L'utilisation d'une HE au cours des différentes phases de développement clinique d'un produit, doit être autorisée pour les patients qui ne répondent pas aux critères d'éligibilité stricts d'un essai clinique en cours mais qui pourraient bénéficier du traitement dans le cadre d'un usage compassionnel (Compassionate use).

Si un médicament a été étudié, a terminé une étude pivot et attend une autorisation de mise sur le marché sous l'égide d'une institution universitaire, les patients qui en ont besoin doivent pouvoir

avoir la possibilité d'être traités avec le médicament sous le régime de l'HE, en attendant les décisions d'autorisation. Une autorisation "parapluie" pourrait être accordée à l'hôpital concerné sur une base annuelle et pour un nombre spécifique de patients, en fonction des besoins et des capacités de production.

3.4. Position concernant l'utilisation des HE dans un hôpital, une clinique ou un autre établissement sous la responsabilité d'un médecin (art.2b alinéa 1 lettre c de la loi sur la transplantation du 29.09.2023 (LT))

Il faut distinguer au niveau hospitalier le rôle et la responsabilité de chaque acteur intervenant de la fabrication à l'administration et au suivi des données de sécurité et d'efficacité après administration d'une HE.

L'autorisation de fabrication est délivrée au titulaire d'autorisation de l'institution qui en a fait la demande. L'entité hospitalière responsable de la fabrication (département, centre, etc.) assume la responsabilité de la fabrication du produit.

La personne responsable pour la fabrication d'un produit qui libère le produit pour une administration à un patient doit garantir que le produit est conforme aux critères de libération approuvés par Swissmedic.

Le médecin prescripteur assume la responsabilité de la décision médicale et de son suivi documentaire, jugeant en dernier ressort, en collaboration avec le patient concerné (ou son représentant légal), que le bénéfice clinique de l'utilisation de l'ATMP l'emporte sur les risques identifiables.

3.5. Position concernant la condition d'utilisation des HE, s'il n'existe pas de transplant standardisé ou si un produit thérapeutique de substitution équivalent autorisé est disponible (art.2b alinéa 1 lettre d de la loi sur la transplantation du 29.09.2023 (LT))

Les critères déterminant la disponibilité et l'équivalence thérapeutique sont à préciser.

Un ATMP doit pouvoir être administré sous le régime de l'HE si un produit thérapeutique de substitution équivalent autorisé est disponible, à condition que : a) un substitut d'ATMP équivalent autorisé **ne soit pas disponible pour l'indication thérapeutique spécifique ou pour le patient spécifique qui en a besoin**, et b) l'ATMP à administrer dans le cadre d'une HE soit reconnaissable en tant que produit distinct (structure moléculaire distincte).

Il est important de pouvoir fournir des ATMP aux patients qui en ont besoin, si l'indication spécifique n'est pas couverte par un produit autorisé. Exemple : CAR-T pour des indications cancéreuses ou auto-immunes non approuvées en Suisse.

Un produit est considéré comme non disponible lorsqu'il ne peut pas être administré dans un délai raisonnable dans un cas d'utilisation d'urgence ou lorsqu'aucune alternative équivalente autorisée n'est disponible. En outre, la durée de fabrication doit être prise en compte comme facteur temps dans ces cas. Si l'utilisation d'un produit autorisé peut causer un préjudice au patient en raison d'une durée de fabrication plus longue, le produit sous le régime de l'HE présentant une qualité, une sécurité et une efficacité comparables est disponible pour le patient, il doit être autorisé pour une administration en urgence.

Si l'ATMP relevant de l'HE ne partage pas la structure moléculaire ou le processus de fabrication avec un produit autorisé, cela garantit son caractère unique. Le caractère unique peut inclure une nouvelle indication, une nouvelle construction ou un nouveau processus de production, y compris sur le lieu d'intervention (point-of-care). Son utilisation doit pouvoir être autorisée sous garantie de justification.

3.6. Position concernant la condition d'utilisation des HE et la démonstration qu'un rapport positif entre les avantages et les risques est escompté (art.2b alinéa 1 lettre e de la loi sur la transplantation du 29.09.2023 (LT))

Comme mentionné sur le point 3.4, le médecin traitant assume la responsabilité de la décision médicale et de son suivi documentaire, jugeant en dernier ressort, en collaboration avec le patient

concerné (ou son représentant légal), que le bénéfice clinique de l'utilisation de l'ATMP l'emporte les risques identifiables.

4. Recommandations générales supplémentaires

Dans les définitions introduites dans le projet de révision de loi sur les produits thérapeutiques², Les produits interférant avec l'ADN ou l'ARN qui ne sont pas à base d'acide nucléique pour traiter les troubles monogéniques doivent également être inclus comme ATMP car ils constituent des produits de thérapie génique reconnus au sens large.

La durée des autorisations pour les HE reste à définir. Elle est variable selon les pays de l'UE en de 3 à 5 ans³. En fonction données de sécurité et d'efficacité disponibles un prolongement ou un raccourcissement doit être possible.

Les données cliniques sur la sécurité et l'efficacité de tous les patients traités avec des ATMP dans le cadre de l'HE doivent être collectées et communiquées, par analogie avec une étude clinique, à un registre national et aux autorités, à l'aide des outils de notification existants.

Une procédure transparente détaillant les exigences de qualité sécurité et efficacité à chaque étape du développement des produits et de la fabrication des produits doit être mise en place et être disponible aux professionnels du domaine sur une plateforme interactive.

De même, les exigences réglementaires pour l'approbation par Swissmedic d'une modification du procédé de fabrication ou dans les substances utilisées doivent être disponibles aux professionnels du domaine sur une plateforme interactive.

Une politique nationale pour les registres des ATMP. Le suivi de l'efficacité et de la sécurité à long terme doit être mis en place au niveau national et un plan de financement doit être élaboré. Les données doivent être définies et transmises aux registres nationaux. Il convient de développer des directives pour les registres et de les harmoniser avec ceux qui existent déjà au niveau international (par exemple EBMT, WFH, TREAT NMD et bien d'autres). Les registres doivent être spécifiques aux maladies et permettre la consultation de données spécifiques aux ATMP. Une gestion à long terme des registres est indispensable. Le financement à long terme des registres devrait être clarifié. Une simplification des procédures d'autorisation pour les registres devrait être évaluée (monocentrique versus multicentrique avec des accords de partage de données de tous les fournisseurs de données). La gestion à long terme des registres est essentielle. Un financement pérenne des registres est à garantir.

Un comité d'experts cliniques indépendants doit être mis en place au niveau national. Les experts en thérapie génique impliqués pourraient être accompagnés par des spécialistes d'autres domaines comprenant des thérapies géniques autorisées et en cours de développement (définies au sens large, y compris les oligonucléotides et autres médicaments modifiant l'ARN et l'ADN).

Sa mission est de :

- donner des recommandations sur la classification des ATMP ;
- établir les exigences minimales relatives à la qualité et à la sécurité et à l'efficacité des ATMP sous le régime de l'HE applicables dans les hôpitaux universitaires ;
- développer une procédure transparente détaillant les exigences de qualité sécurité et efficacité à chaque étape du développement des produits et de leur fabrication des produits disponible aux professionnels du domaine sur une plateforme interactive.
- fournir des conseils scientifiques sur les ATMP, le cas échéant ;
- assister les régulateurs sur le plan scientifique dans l'élaboration de documents relatifs à la réalisation des objectifs de la réglementation.

³ [Study on Hospital Exemption for ATMPs in Selected EU Countries – FINAL REPORT](#)