

# Bactériophages

## Base Légale Suisse



**Julia Djonova**

Chef Unité Transplants

Institut Suisse des Agents Thérapeutiques , Swissmedic

[Julia.djonova@swissmedic.ch](mailto:Julia.djonova@swissmedic.ch)

**Symposium phageSuisse**

28 Novembre 2019

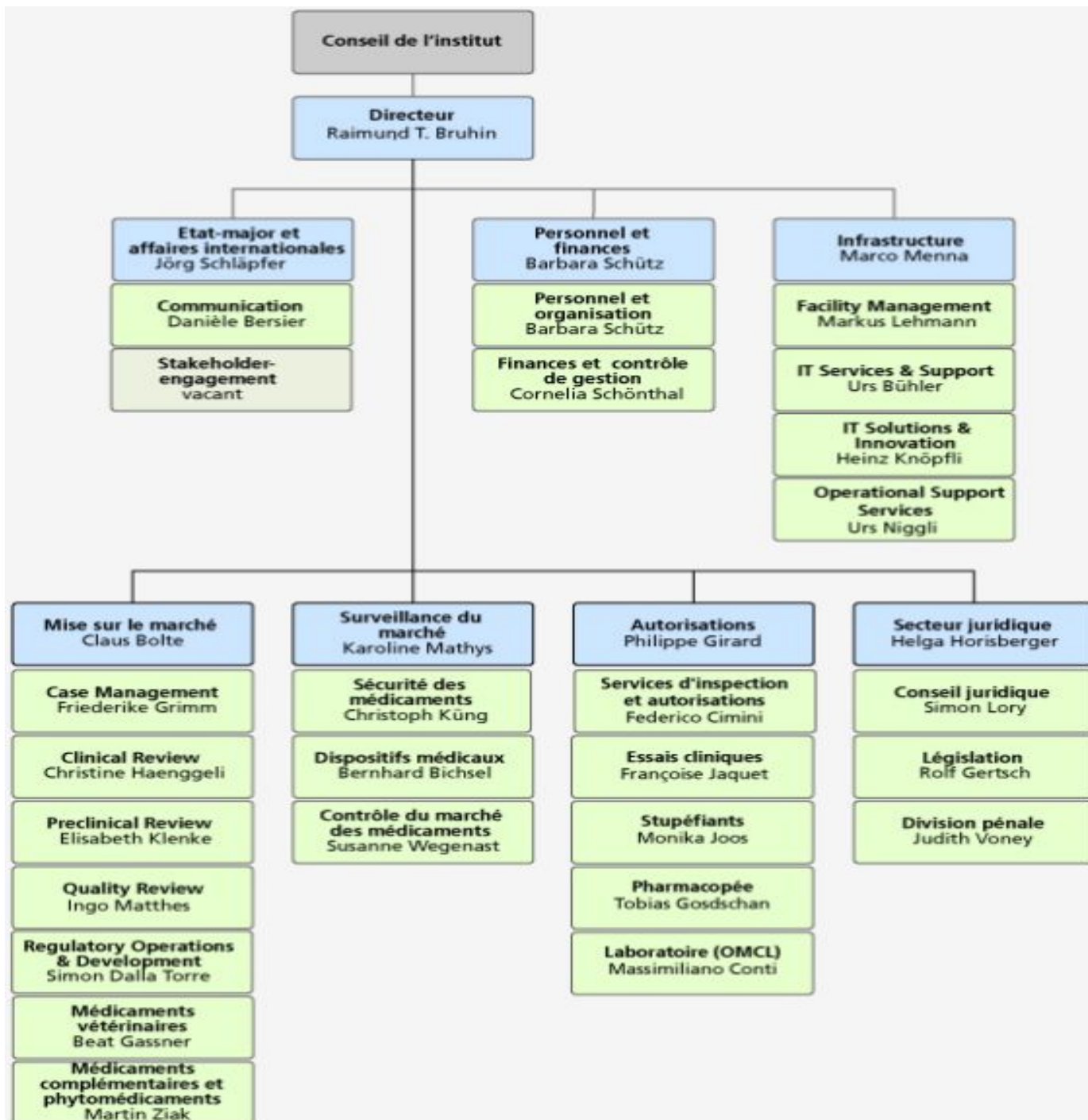
- Base légale suisse relative aux bactériophages
- Autorisations de mise sur le marché et d'établissement
- Cas particuliers législatifs
- Autorisations des essais cliniques
- Situation actuelle
- Interactions et responsabilités

# Institut Suisse des Agents Thérapeutiques



## Swissmedic

- L'autorité d'autorisation et de surveillance des produits thérapeutiques
- Produits thérapeutiques : médicaments à usage humain et vétérinaire, médicaments complémentaires et phytothérapeutiques, biologiques, produits sanguins, dispositifs médicaux
- Ses tâches reposent sur la Loi des produits thérapeutiques (LPT<sub>h</sub>; RS 812.21) et ses Ordonnances y relatives
- L'institut veille à ce que seuls des produits thérapeutiques sûrs, efficaces et d'une qualité irréprochable soient disponibles en Suisse



## Tâches de Swissmedic

Les tâches-clés de l'institut sont les suivantes:

- autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments
- autorisation des essais cliniques avec produits thérapeutiques
- autorisations d'exploitation pour la fabrication et le commerce de gros; inspections
- surveillance du marché des médicaments et des dispositifs médicaux
- analyses en laboratoire de la qualité des médicaments
- coopération nationale et internationale

## Bactériophages - Cadre législatif

Les produits de la thérapie à la base de bactériophages sont définis comme des médicaments

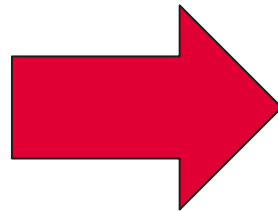
- Définition selon l'art. 4, al. 1, let. a de la Loi sur les Produits thérapeutiques (LPTh ; RS 812.21)
- En effet, il s'agit de produits d'origine biologique destinés à agir médicalement sur l'organisme humain et servant à traiter les maladies
- Pas de législation «spéciale» actuellement , aussi dans le cadre international

Par la suite, les dispositions de la LPTh sont applicables aux préparations à base de bactériophages

## Bacteriophages – textes législatifs

Les bacteriophages sont réglés de façon analogue aux médicaments

Loi sur les produits thérapeutiques (LPTh)



Ordonnance sur l'autorisation simplifiée (OASMed)

Ordonnance sur les autorisations (OAMéd)

Ordonnance sur les produits thérapeutiques (OEMéd)

Ordonnance sur les essais cliniques (OClin)



## Autorisations de mise sur le marché

Les préparations à base de bactériophages préparées en série pour un nombre indéfini de patients sont soumises à une autorisation de mise sur le marché (AMM) au sens de l'art. 9, al. 1 LPT<sub>h</sub>.

- Application à des patients uniquement après l'obtention d'une AMM
- Exigences pour obtenir une AMM :
  - Soumission d'une documentation qui prouve:
    - la sécurité (par des essais précliniques et cliniques)
    - l'efficacité (par des essais cliniques)
    - la qualité des produits
- Autorisations d'établissement (par ex. pour fabrication, import/ export etc.)
- Société (hôpital) enregistrée en Suisse avec une personne responsable qualifiée

## Autorisations d'établissement

Autorisations applicables aussi aux préparations à base de bactériophages

- Autorisation de fabrication - l'art. 5 de LPTh
- Autorisation d'importation/exportation, commerce en gros - l'art. 18 de LPTh

Les règles des bonnes pratiques de fabrication et de distribution visées à l'annexe 1 et 4 de l'Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd ; RS 812.212.1) sont à respecter

## Cas particuliers (1)

Sont dispenses d'une autorisation de mise sur le marché (Art 9, al. 2, let. a):

- Formule magistrale
  - pour un patient précis
  - sous prescription médicale
  - fabriqué dans une pharmacie d'hôpital ou officine publique
- Autorisation de fabrication cantonale au lieu de Swissmedic:
  - évaluation du risque selon l'annexe 3 OAMéd
  - si facteur du risqué inférieur de 100
  - GMP pour des petites quantités

## Cas particuliers (2)

- **Autorisation à durée limitée au sens de l'art. 9a LPT<sub>h</sub> et selon la Section 3, Art 18 de OASMéd**
  - en cas de maladies mortelles
  - aucun médicament n'est disponible en Suisse
  - bénéfice thérapeutique important
- **Autorisation à durée limitée d'administration et de mise sur le marché limitée (« compassionate use ») au sens de l'art. 9b LPT<sub>h</sub> (nouveau depuis Janvier 2019)**
  - uniquement possible si toutes les conditions de l'art. 52 OAMéd soient remplies
  - médicament identique à celui administré dans un essai clinique autorisé en Suisse
  - justification pour non-inclusion dans l'essai, du bénéfice thérapeutique etc.
  - décision de la Commission d'éthique obligatoire

## Cas particuliers (3)

- Autorisation à durée limitée d'administration et de mise sur le marché limitée (« compassionate use ») au sens de l'art. 9b LPTh (nouveau depuis Janvier 2019)

<sup>1</sup> L'institut peut autoriser provisoirement l'administration de médicaments visés à l'art. 9, al. 2, let. d, en dehors d'essais cliniques, à des personnes ou à des cercles de personnes déterminés.

### Conditions:

- uniquement possible si toutes les conditions de l'art. 52 OAMéd soient remplies
- médicament identique à celui administré dans un essai clinique autorisé en Suisse
- justification pour non-inclusion dans l'essai, du bénéfice thérapeutique etc.
- décision de la Commission d'éthique obligatoire

## Conditions au compassionate use (CU)

- **Grand bénéfice thérapeutique** escompté (risques liés aux médicaments au stade d'essais cliniques)
- **Aucun médicament de substitution et équivalent** n'est autorisé en Suisse (= réel besoin)
- **Durée** du CU claire et justifiée
- **Centres de traitement** et **nombre de patients** prévus annoncés (= en fonction des besoins des patients dans ces centres)
- Art. 52 al.1 lettre d
- Art. 52 al.1 lettre e
- Art. 52 al.1 lettre f
- Art. 52 al.1 lettre g

## Conditions au compassionate use (art. 52 OAMéd)

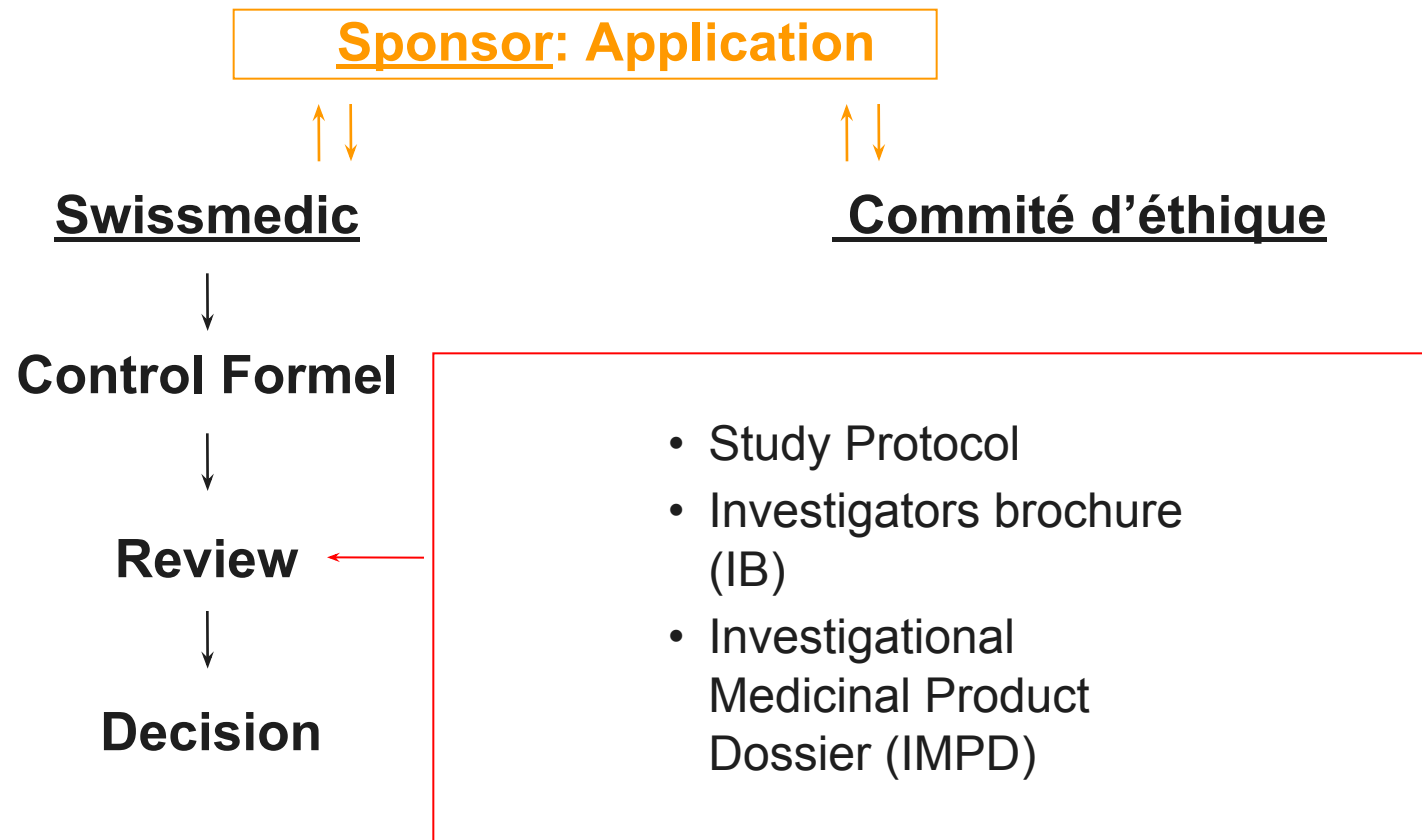
- **Seul le promoteur d'essais cliniques** peut obtenir une autorisation à durée limitée d'administration (comptabilité des produits, responsabilité)
  - Le médicament administré est **identique** à celui autorisé dans le cadre **d'au moins un essai clinique autorisé en Suisse** (= déjà évalué par Swissmedic et la CE)
  - Toute **dévi**ation du dernier protocole autorisé doit être **justifiée**
  - Les **raisons de la non-inclusion** des patients du CU dans l'essai clinique doivent être justifiées
- Art. 52 al. 1
  - Art. 52 al.1 lettre a
  - Art. 52 al.1 lettre b
  - Art. 52 al.1 lettre c

## Autorisation de Swissmedic (art. 53)

- Demande d'autorisation **accompagnée de tous les documents et informations** mentionnés dans l'art. 52 (y.c. préavis de la CE)
- Swissmedic peut demander des informations supplémentaires
- Swissmedic **donne ou refuse l'autorisation**, et **informe la CE** de sa décision



# Autorisation des essais cliniques



## Distribution des tâches CE - Swissmedic

### Swissmedic / Autorisation

**Qualité**  
(Composition et  
qualité)

**Sécurité**  
(Pré-clinique et  
clinique; sécurité du  
patient)

### CE / Autorisation

**Bénéfice / risque,**  
**efficacité, éthique,**  
**etc.**  
(Médecine / GCP)

## Conditions pour autorisation

**Autorisation d'importer un phage pour essai clinique:**

**Hôpitaux:** autorisation d'importation délivrée ensemble avec l'autorisation de l'essai

**Compagnies:** autorisation d'importation séparée

**Autorisation de fabriquer des phages pour essai clinique**

- procurement of starting material, processing, contract manufacturing, packaging, storage, batch release and delivery

**GMP inspections:** Selon EU-PIC/S GMP

## Exigences pour la documentation

### Documentation complète à soumettre

Aspects sur la qualité des produits (module 3)

- composition quantitative, qualitative, validations des procédés de fabrication etc. (par ex. selon PharmEu éventuellement)
- stabilité, potency, caractérisation

Aspects cliniques (module 5):

- Indication, dose, voie d'administration, durée du traitement

Aucuns Guidelines spécifiques, mais des directives relatives aux produits biologiques peuvent être utilisées comme base

L'évaluation prendra en compte tous les aspects

## Surveillance du marché

- Pharmacovigilance planning
- Periodic safety update report (PSUR)
- Evaluation des signaux
  
- Problemes de qualité

## Situation actuelle

- La phagothérapie est très prometteuse comme alternative aux antibiotiques

### Cependant:

- Encore peu de connaissances sur les bonnes pratiques de fabrication (GMP ou BPF) ainsi que sur la technique de conservation
- Il manque des données cliniques rigoureuses en ce qui concerne l'administration sûre et efficace des bacteriophages
- Une accumulation des données plus robustes est nécessaire dans le cadre des essais cliniques appropriés sur l'efficacité, la tolérance, les indications, le mode d'administration etc. afin de délivrer des AMM
- Une étroite échange entre les stakeholders et Swissmedic est encouragée afin de faciliter le développement de ces thérapies et leur introduction plus rapide en Clinique

## Interactions

Swissmedic supporte les chercheurs et les stakeholders avec scientific advice meetings dans le but d'accompagner et assurer:

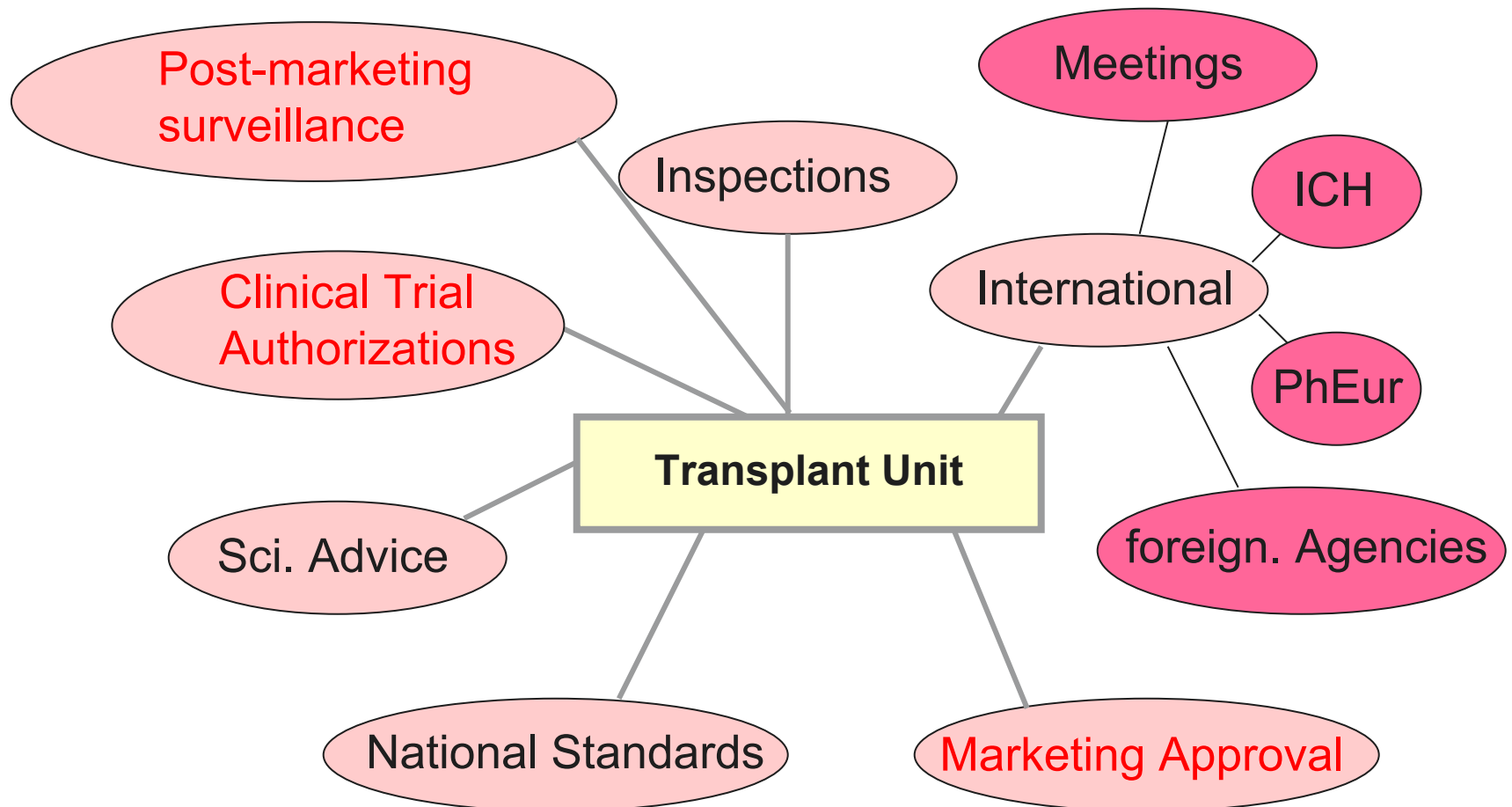
- Les différents stages des procédures du développement y inclus les exigences pour les bonnes pratiques de fabrication (BPF) ou des essais cliniques (GCP)
- Les tests appropriés , des études pour le développement, clinical trials design, expertise
- Une information sur les exigences législatives et scientifiques en ce qui concerne les AMM et les essais cliniques
- Clarifications des compliance standards, Guidelines à disposition standards internationaux
- Support scientifique au sujet du système de risk- management et post-marketing surveillance

## Interactions

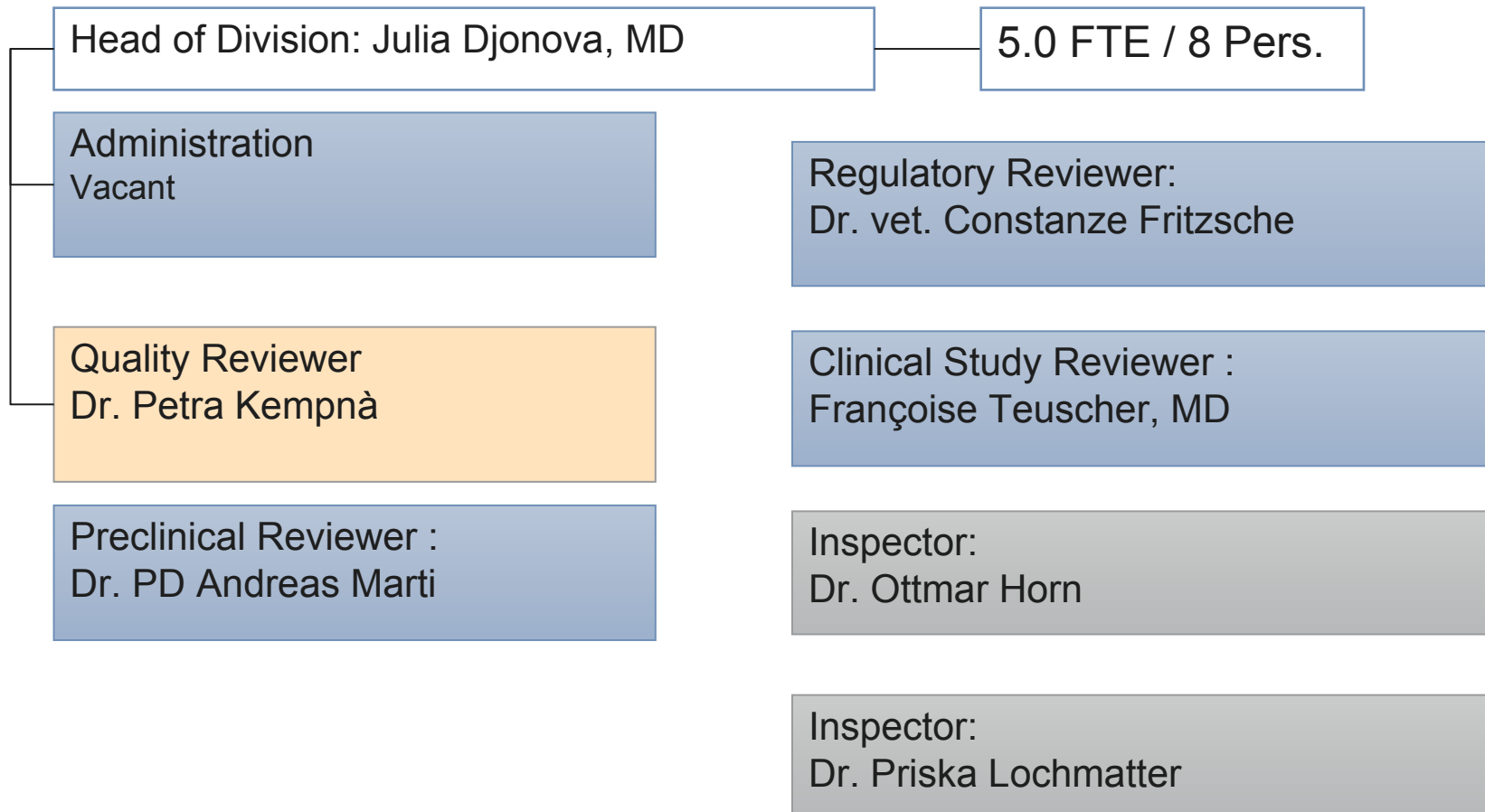
- Meilleure compréhension des besoins – un procès d’appréhension des deux côtés
- Transparence en ce qui concerne les décisions réglementaires
- Adaptation des exigences réglementaires afin de répondre aux développements dans ce domaine , mais couvrir en même temps le cycle entier dès le développement, à travers la fabrication, les tests précliniques et cliniques jusqu’au l’administration aux patients
- Des Scientific advice meeting peuvent être demandés à chaque étape et sont encouragés. De cette façon des problèmes éventuels à stades tardives peuvent être évités



## Responsabilités pour les bactériophages – Unité Transplants



## Unité Transplants



**Merci pour votre attention !**

Swissmedic, Division Inspections et Autorisations  
Unité Transplants , Hallerstrasse 7, 3012 Bern

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/besondere-arzneimittelgruppen--ham-/transplantation-products.html>