

ANNEXE 1 - LE DOSSIER D'ENREGISTREMENT EN VUE DE L'OBTENTION DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pour pouvoir commercialiser un transplant en Suisse, il est nécessaire de soumettre un dossier et de suivre la procédure dédiée à la loi sur les transplantations. A l'issue de cette procédure, le dossier est examiné et s'il satisfait l'ensemble des conditions qui seront détaillées ci-dessous, le requérant peut obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM).

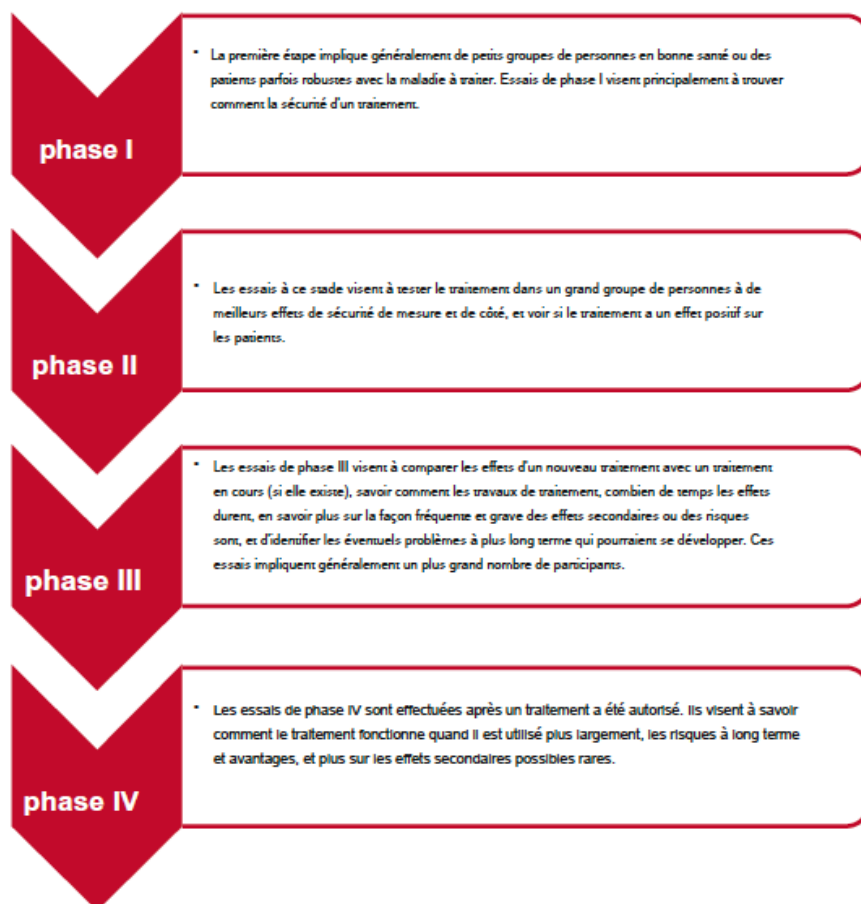
Pour obtenir une autorisation de mise sur le marché couvrant les pays européens, une démarche similaire doit être initiée auprès de l'agence européenne du médicament en Europe.

Le dossier doit être rédigé dans un format standardisé : le format CTD « Common Technical Document ». Ce format est utilisé aussi bien en Suisse, en Europe, au Maroc, aux États-Unis et au Japon. Les pays d'Asie utilisent un autre format. Dans le format CTD, les informations sont organisées en cinq modules :

- Module 1 : informations administratives.
- Module 2 : « résumés » des modules 3, 4 et 5.
- Module 3 : documents sur les propriétés chimiques (et/ou biologiques) du médicament, sa fabrication et son contrôle : stabilité, etc...
- Module 4 : les informations pré-cliniques (chez l'animal).
- Module 5 : les informations cliniques (chez l'Homme).

Le dossier donne un descriptif précis à la fois la fabrication de la substance active dans le « Drug Master File », la fabrication du produit fini avec tous ses excipients, les études cliniques et pré-cliniques.

Les essais cliniques sur l'homme sont organisés en 4 phases décrites dans la figure 12 ci- dessous :



LES BONNES PRATIQUES SELON LA LOI LES TRANSPLANTATIONS ET L'EUDRALEX

Comme pour tous les médicaments, la loi sur les transplantations et l'Eudralex impose de produire en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication, de distribuer en conformité avec les bonnes pratiques de distribution, de maintenir un système d'assurance qualité qui garantisse la reproductibilité des spécifications de la spécialité et la traçabilité de tous les produits utilisés et issus de la production. En amont, les bonnes pratiques cliniques doivent aussi être respectées pour garantir un traitement éthique des animaux mais aussi des patients sélectionnés pour les études de phase II et III.

LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

Les BPF édictent des règles dans le but que les principes de base suivants soient garantis :

- Les installations de fabrication doivent être situées dans un environnement propre et hygiénique.
- Les conditions environnementales de production (température, pression, taux d'hydrométrie, virus, bactérie, poussières, concentration d'oxygène, ...) doivent être contrôlées afin d'empêcher la contamination croisée des produits pharmaceutiques par des agents susceptibles de rendre la spécialité dangereuse pour la consommation humaine.
- Les processus de fabrication sont clairement définis, contrôlés et détaillés dans des documents de référence maintenus à jour.
- Tous les processus critiques sont validés pour garantir la conformité aux spécifications du produit tel que déclaré dans le dossier d'enregistrement.
- Les processus de fabrication sont contrôlés et toute modification du processus est évaluée. Les changements susceptibles d'affecter la qualité du produit doivent être validés pour garantir que les spécifications du produit demeurent inchangées.
- Les instructions et les procédures sont écrites dans un langage clair et sans ambiguïté (bonnes pratiques de documentation).
- Les opérateurs sont formés pour exécuter et documenter les procédures.
- La contamination croisée avec des allergènes majeurs non marqués doit être évitée.
- Des enregistrements sont faits, manuellement ou au moyen d'instruments, au cours de la fabrication, qui démontrent que toutes les étapes définies dans les procédures et instructions de production ont effectivement été respectées et que la quantité et la qualité du médicament est conforme aux attentes.
- Tout écart par rapport aux spécifications mentionnées et pour lequel l'entreprise a reçu une autorisation de mise sur le marché est étudié et documenté.
- Les enregistrements de fabrication (y compris la distribution) doivent permettre de retracer l'historique complet d'un lot. Ces enregistrements sont conservés sous une forme compréhensible et accessible.
- La distribution des médicaments minimise tout risque d'atteinte de la qualité du produit (lieu de stockage, condition de stockage, méthode de distribution, ...).
- Un système est disponible pour rappeler n'importe quel lot déjà en vente.
- Les plaintes concernant les produits commercialisés sont examinées, les causes des défauts de qualité sont étudiées et des mesures appropriées doivent être prises pour prévenir qu'un événement similaire ne se reproduise.

Les BPF ne répondent pas à toutes les configurations. Il est dès lors de la responsabilité de l'entreprise de déterminer le processus qualité le plus efficace et le plus efficace.

Les BPF donne lieu à des inspections où les autorités s'annoncent à l'avance aux fabricants. Ce sont des inspections de routine dans le but de s'assurer que les produits médicamenteux sont produits de manière sûre et correct.

De nombreux pays procèdent à des inspections préalables à l'approbation avant d'approuver un nouveau médicament à commercialiser.

En plus des inspections planifiées auprès des fabricants, les agences de sécurité sanitaire nationale (Swissmedic, l'agence française du médicament, ...) et supranationale (EMA) peuvent effectuer des inspections inopinées. Ces inspections inopinées doivent être effectuées à un « moment raisonnable » c'est-à-dire chaque fois que l'entreprise est ouverte et en activité.

La version des « Bonnes Pratiques de Fabrication » BPF/GMP de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est utilisée par les autorités de réglementation pharmaceutiques et l'industrie pharmaceutique dans plus de cent pays à travers le monde, principalement dans les pays en développement. Des BPF similaires sont utilisées dans d'autres pays tels que l'Australie, le Canada, le Japon, l'Arabie Saoudite, Singapour, les Philippines et le Vietnam. Au Royaume-Uni, le Medicines Act (1968) couvre la plupart des aspects des BPF détaillées dans le document intitulé « Règles et orientation pour les fabricants et distributeurs pharmaceutiques ». Ce document est aussi appelé « Guide orange ».

LES BONNES PRATIQUES DE DISTRIBUTION¹

Les bonnes pratiques de distribution (BPD) édictent des lignes directrices pour la distribution des médicaments à usage humain. Les intervenants du réseau de distribution doivent mettre en place un système qualité qui permet de monitorer l'ensemble de la chaîne de distribution c'est-à-dire l'achat, la réception, le stockage et l'expédition des médicaments destinés à la consommation humaine.

Les BPD réglementent les flux logistiques des produits pharmaceutiques, des locaux du fabricant aux patients. Tous les intervenants de chaîne logistique y sont soumis. Cela comprend naturellement le fabricant, le centre de stockage du fabricant, le grossiste de 1^{er} rang, le grossiste régional si pertinent, le pharmacien, le pharmacien de 2^{ème} rang si le produit a été acquis au travers d'une pharmacie internationale... jusqu'au patient. La maîtrise de ce processus permet de faire des rappels de lots le cas échéant avec la possibilité de remonter jusqu'à l'utilisateur final.

En Europe, les bonnes pratiques de distribution sont détaillées sur la directive du Conseil de la Communauté européenne 92/25 / CEE relative à la distribution en gros de médicaments destinés à la consommation humaine.

NOTION D'ASSURANCE QUALITÉ

Selon la norme ISO 8402, l'assurance qualité est l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité. Cette démarche doit avoir lieu dans

¹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:343:0001:0014:EN:PDF> – disponible le 25.06.18.

toutes les entreprises qui souhaitent obtenir cette certification. Cela concerne naturellement les entreprises pharmaceutiques.

La démarche qualité se construit autour d'un manuel d'assurance qualité², de procédures qui précisent les détails de l'organisation de l'entreprise, des modes opératoires de l'entreprise et des enregistrements de ce qui est produit dans l'entreprise. La structure est précisée dans la figure 13 ci-dessous. Ces enregistrements doivent être archivés à mesure pour démontrer la fiabilité et la qualité des produits issus de l'entreprise.

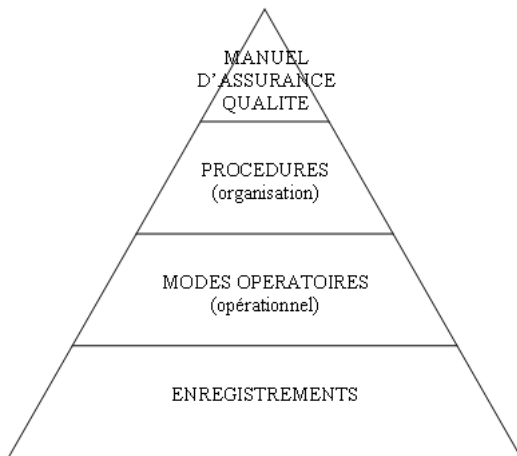


FIGURE 5 - STRUCTURE RÉGLEMENTAIRE TYPE

Source : https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/91/Hi%C3%A9rarchie_documentaire_iso9001v2000.png (25.06.18)

En plus des éléments mentionnés plus haut, la démarche qualité au sein des entreprises pharmaceutiques doivent démontrer qu'elles tiennent compte des non-conformités et qu'elles y remédient au travers d'action correctives et préventives. Les actions correctives et préventives aussi appelées action corrective sont donc des améliorations apportées aux processus d'une organisation pour éliminer les causes de non-conformités. Cette démarche est exigée par les BPF, les bonnes pratiques de documentation, BPL pour remédier et éliminer les événements qui ont aboutis à produire un médicament qui n'est pas dans les spécifications indiquées dans le dossier d'enregistrement.

La non-conformité peut être une plainte en provenance du marché ou une défaillance d'une machine ou d'un système de gestion de la qualité, ou une mauvaise interprétation des instructions écrites pour effectuer une œuvre. L'action corrective et préventive est conçue par une équipe qui intègre le personnel d'assurance qualité et le personnel impliqué dans la non-conformité.

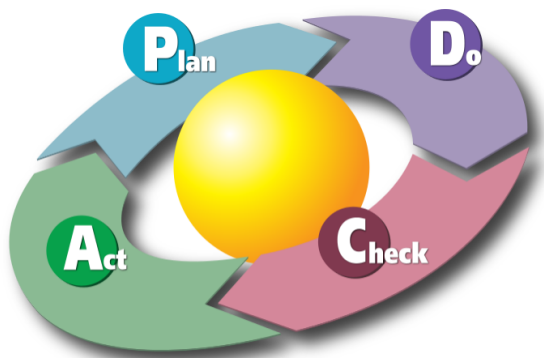
Dans ce cas, le non-respect de la bonne gestion d'une action corrective est considéré comme une violation de la réglementation sur les bonnes pratiques de fabrication. Cela peut amener les autorités à déclarer qu'un

² https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1_2013-01_en.pdf

Puis consulter : texte réglementaire européen Eudralex Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines : Chapter 1 - Pharmaceutical Quality System - disponible le 25.06.18.

médicament ou un dispositif médical est falsifié et entraîner la suspension de l'autorisation de mise sur le marché.

Le processus d'action corrective est utilisé pour apporter des améliorations aux processus d'une organisation. C'est un concept de bonnes pratiques de fabrication (BPF) comme les analyses de risque.



By Karn-b - Karn G. Bulsuk (<http://www.bulsuk.com>). Originally developed for Taking the First Step with PDCA, CC BY 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5236801> - disponible le 25.06.18.

LES BONNES PRATIQUES DE DOCUMENTATION

Depuis 2016, la Food & Drug Administration³ (FDA), l'agence britannique (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency Britanique - MHRA), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'agence Européenne du médicament⁴ (EMA) éditent des directives sur les bonnes pratiques de documentation. Ces directives tombent naturellement dans le champ d'activité des départements d'assurance qualité.

Les autorités mettent l'accent sur l'intégrité des données (« data integrity »)

Depuis cette date (2016), les différentes agences indiquent que l'application de bonnes pratiques documentaires appropriée doit être mise en œuvre en fonction du type de document.

Les autres acteurs de la chaîne de soin ne sont pas épargnés. Ainsi, les importateurs répartiteurs, grossistes (Galénica...), pharmacien ou distributeur (Sunstore ...) doivent s'y soumettre. Pour eux, il s'agit d'exigences réglementaires. Les informations doivent claires, précise, facilement récupérable, sauvegarder pendant un nombre d'année précis établi par la réglementation, protégée dans un environnement à l'épreuve du feu et d'autres éléments naturels...

Les bonnes pratiques de documentation concernent aussi bien les médecins que les producteurs soumis à la réglementation sur les transplantations / ATMPs. Toutefois, pour les médecins, il s'agit uniquement de maintenir un dossier patient en bonne et due forme. Pour le moment, il ne s'agit que de recommandations.

³ <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm495891.pdf> - disponible le 25.06.18.

⁴ <http://rx-360.org/wp-content/uploads/2016-EMA-QA.pdf> - disponible le 25.06.18.

Afin de garantir la qualité des produits pharmaceutiques et des soins, les équipements ainsi que les méthodes de travail doivent faire l'objet d'une validation et de qualifications.

La validation doit permettre d'établir la preuve que la mise en œuvre ou l'application de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés c'est-à-dire permet de délivrer un produit conforme aux spécifications présentées dans le dossier d'enregistrement.

La validation doit démontrer que les spécifications produites sont reproductibles et conformes à celles enregistrées. En d'autres termes, il s'agit de démontrer que les processus industriels sont stables et robustes.

La validation constitue une activité importante et obligatoire des départements d'assurance qualité. Seules des preuves documentées de cette validation sont requises par les autorités sanitaires. Dans les faits, cette démarche de validation aboutit à une quantité non négligeable de documents.

La validation est une analyse méthodique qui permet de garantir la stabilité et la robustesse :

- Des processus de fabrication complexes,
- Des équipements isolés,

La validation permet aussi de démontrer que les mesures de nettoyage et les risques de contamination croisée sont adéquates. Enfin, elle démontre que l'environnement de production est sous contrôle.

Le protocole de validation est un plan indiquant comment la validation sera effectuée et précisant notamment les paramètres d'essai, les caractéristiques du produit, l'équipement de production et d'emballage et les points de décision constituant des résultats d'essai acceptables. Ce document doit renfermer des précisions sur les étapes critiques du procédé de fabrication qui doivent être mesurées, les limites acceptables de variabilité et la façon dont le système devrait être mis à l'essai.

La validation peut prendre la forme d'une validation prospective, concomitante ou rétrospective, ou d'une certification ou revalidation du procédé.

Il est aussi possible de faire une validation mathématique du procédé de production.

Le protocole de validation précise l'ensemble des qualifications d'équipement qui devront être réalisées.

La qualification de chaque équipement doit démontrer par des tests appropriés, une documentation complète et des enregistrements, que le matériel est correctement mis en service. De plus, il doit démontrer qu'en cas de mauvaise manipulation, la sécurité du médicament sera garantie. Il ne doit pas être possible de commercialiser des produits hors spécifications enregistrées. Ainsi, les experts en validation / qualification vont faire subir une série de tests qui ont pour objectif de perturber la production. Par exemple, est-ce qu'après une coupure de courant, le procédé de fabrication se met à dysfonctionner ? Est-ce qu'une mauvaise saisie d'un opérateur peut induire une production anormale ? Si oui, est-ce qu'une procédure est en place pour veiller à contrôler le travail des opérateurs ?

La qualification d'équipement précise aussi les procédures qui doivent être maîtrisée par le personnel afin de garantir un bon fonctionnement des équipements. Elle intègre aussi un plan de mise à jour des connaissances. Enfin, elle précise aussi le plan de maintenance obligatoire par équipement dans le but de garantir la conformité aux normes ou spécifications déclarées dans le dossier d'enregistrement.

PHASE 1 – RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

La première phase de qualification du procédé s'intéresse à toutes les activités liées à la recherche et au développement du produit, à la formulation, aux études des lots pilotes en développement, aux études de mise à l'échelle, au transfert de la technologie pour les lots à l'échelle commerciale, à l'établissement des conditions de stabilité, à la conservation et à la manipulation des formes finies et des en cours de fabrication, à la qualification des équipements, à la qualification de l'installation, aux documents types de production, à la qualification opérationnelle et à la capacité du procédé.

PHASE 2 – VALIDATION DU PROCÉDÉ

La seconde phase de validation du procédé (phase de qualification du procédé) vise à vérifier que toutes les limites établies des paramètres critiques du procédé sont valides et qu'il est possible de fabriquer des produits satisfaisants, même dans les conditions les plus défavorables.

PHASE 3 – MAINTIEN DE LA VALIDATION

La phase de maintien de la validation nécessite un examen fréquent de tous les documents liés au procédé, notamment des rapports d'audit sur la vérification de la validation qui garantissent qu'il n'y a pas eu de modification, d'écart, de défaillance ou de modification du procédé de production et que toutes les procédures opératoires normalisées (PON) ont été respectées, y compris les procédures de contrôle des changements.

LES BONNES PRATIQUES CLINIQUES

Les bonnes pratiques cliniques (BPC) constituent un ensemble de règles édictées par le Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain (CIH). Le conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques relatifs aux produits pharmaceutiques est un organisme international qui définit des normes que les gouvernements peuvent ensuite adouber. Cette démarche présente l'avantage de permettre aux entreprises locales d'avoir à satisfaire moins d'exigences dès qu'elle décide d'avoir une activité commerciale internationale.

Ces normes pour les essais cliniques sont parfois appelées ICH-GCP.

La mise au point des BPC ont découlé de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation des Exigences Techniques pour l'Enregistrement des Produits Pharmaceutiques à Usage Humain (ICH). Les BPC sont particulièrement strictes sur

- Les aspects éthiques d'une étude clinique.
- La documentation complète pour le protocole clinique
- La tenue des dossiers des patients
- La formation des intervenants
- Les installations, y compris les ordinateurs et les logiciels utilisés dans le cadre de l'étude

- La démarche d'assurance de la qualité

Comme pour les BPF, des inspections garantissent que ces normes soient respectées.

L'objectif des BPC vise à s'assurer que les études sont scientifiquement authentiques et que les propriétés cliniques du produit expérimental sont correctement documentées.

LES BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

Les bonnes pratiques de laboratoires (BPL) édictent des règles relatives au contrôle qualité des laboratoires et organisations de recherche⁵, ⁶. Elles ont pour objectifs de garantir l'uniformité, la cohérence, la fiabilité, la reproductibilité, la qualité et l'intégrité des produits pharmaceutiques. Elles intègrent des tests d'innocuité non cliniques ; des analyses des propriétés physico-chimiques et des tests de toxicité aiguë ou chronique.

Les BPL s'appliquent aux études non cliniques réalisées pour évaluer la sécurité ou l'efficacité des produits chimiques (y compris les produits pharmaceutiques) pour l'homme, les animaux et l'environnement.

⁵ Ordonnance sur les bonnes pratiques de laboratoire <https://www.anmeldestelle.admin.ch/chem/fr/home/themen/gute-laborpraxis.html> - disponible le 25.06.18.

⁶ Ordonnance sur les laboratoires de microbiologie et de sérologie du 26 juin 1996 (Etat le 7 septembre 2004) <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/19960409/> - disponible le 25.06.18.

ANNEXE 2 - STRATÉGIE D'ENREGISTREMENT

Les procédures d'enregistrement sont exigeantes. Par conséquent, il convient de choisir celle qui est plus adaptée à son ambition commerciale. Ainsi, il peut s'avérer plus intéressant de commencer par enregistrer un produit en Europe avant de procéder à l'enregistrement auprès de Swissmedic.

En Europe, trois types de procédure existent :

- La procédure décentralisée
- La procédure centralisée
- La procédure par reconnaissance mutuelle

La procédure décentralisée permet d'enregistrer une spécialité dans un ou plusieurs pays sans nécessairement chercher à être présent dans tous les territoires européens.

La procédure centralisée permet d'obtenir une autorisation de mise sur le marché dans tous les pays européen (pas en Suisse) dès lors que le dossier est validé. Cette démarche d'enregistrement se fait auprès de l'agence européenne du médicament.

La procédure par reconnaissance mutuelle peut être lancée dans n'importe quelle agence territoriale, en France par exemple, dans le but d'obtenir une autorisation de mise sur le marché valable pour tout le territoire européen.

Exigences relatives au module 1

Il convient de remplir le formulaire disponible dans la rubrique Transplant products/Gene therapy/Genetically modified organisms (for TP/GT/GMO-specific forms) et de la joindre à une lettre d'accompagnement.

- La lettre d'accompagnement doit contenir les informations suivantes :
 - Nom du transplant.
 - Description de la substance active.
 - Dosage, forme pharmaceutique du produit fini, méthode d'administration et emballage.
 - Résumé des caractéristiques du produit.
 - Liste des informations générales et de la documentation soumise.
 - Fiche « Contrôle formelle ».
- Le formulaire "Gesuch Zulassung / Änderung TpP/GT/GVO".
- Le formulaire "Volldeklaration TpP/GT/GVO".
- Le formulaire "Stoffe tierischen und humanen Ursprungs TpP/GT/GVO".
- Le formulaire "Herstellerangaben TpP/GT/GVO".
- Pour les entreprises ayant recours à un site de production ou de distribution étrangères, la licence ou le certificat GMP.
- Le formulaire "Status Zulassungsgesuche im Ausland".
- Le formulaire "Pharmazeutische Angaben FI und PI betreffend Parenteralia".
- Le formulaire "Bestätigung Stoffe aus GVO" (ZL000_00_013d_FO Bestätigung Stoffe aus GVO).
- Le curriculum vitae des experts ayant participé à la construction du dossier.
- Un document de Risk assessment relatif aux données environnementales.
- Un document d'information relatif au système de pharmacovigilance et de risk management.
- Un document précisant les composants de l'emballage (étui, étiquette, ...).

Exigences relatives au module 2

Présentation générale du produit incluant les indications, la forme pharmaceutique, les modes d'action, les informations relatives à sa qualité, les données pré cliniques (sur l'animal) et cliniques (sur l'homme).

Exigences relatives au module 3

Présentation du système d'assurance qualité, des produits nécessaires à la production, les dossiers de validation des équipements et du processus de production dans son ensemble.

S'agissant de produits cellulaires, des informations relatives à la compatibilité donneur receveur doivent être décrites pour chaque tissu et pour chaque type cellulaire qu'il s'agisse de greffe autologue, allogénique ou xenogénique. Des tests doivent pouvoir démontrer cette compatibilité d'un point de vue histologique, microbiologique et virologique. La traçabilité des produits doit être garantie (numéro d'identification, centre du donneur, etc.).

Toutes les matières utilisées dans le cadre de la production même si elles n'entrent pas dans la composition finale du produit doivent être précisées tels que les tissus source, les cellules ou le système de banque cellulaire.

Pour les substances actives, le type de transformation in vitro ou ex vitro (croissance, différenciation, sélection anticorps, etc.) doit être décrit.

Le degré de différenciation cellulaire par rapport au matériel d'origine doit être précisé.

Tous les dispositifs médicaux ou matériaux biologiques tels que des matrices ou des capsules du milieu de culture ou les additifs nécessaires à la production contenu dans les matrices doivent être précisés. Les facteurs de croissance, les cytokines, les anticorps, les produits médicaux, et les matériaux auxiliaires doivent être documentés de manière la plus exhaustive possible (certificat CE ou référence à la pharmacopée).

Les étapes de production et les contrôles intermédiaires doivent être documentés.

Les étapes de stockage intermédiaires et le stockage final doivent être décrits.

Les substances clés du processus doivent être monitorées et ces données doivent être enregistrées dans le système d'assurance qualité.

De plus amples informations doivent en outre être fournies dans ce module telles que la pureté des milieux de culture, la durée de vie des milieux de culture, le stockage, le transport, la stabilité du produit final, la description et la composition du produit final, le formulaire de justification relatif à l'utilisation des excipients et autres composants du produit, le contrôle des produits autres que la substance active ...

Réglementations relatives au site de production

En Europe et en Suisse, les directives relatives à la production (culture cellulaire) sont détaillées dans les chapitres relatifs aux « Bonnes Pratiques de Fabrication » édictés par l'Agence Européenne du Médicament. Aux Etats Unis, les directives relatives à la production sont détaillées dans les chapitres relatifs aux « Good Manufacturing Practice » édictés par la Food & Drug Administration. Les objectifs de ces nouvelles réglementations visent à garantir la qualité des produits dérivés de culture cellulaire. Les procédés de fabrication doivent être reproductibles et exempt de risque pour le patient.

Ces nouvelles réglementations ont un impact direct sur les structures des unités de production qui utilisaient ce type de thérapie régénérative telles que celles rattachées aux hôpitaux universitaires en Suisse. Le centre de culture cellulaire de l'hôpital universitaire de Lausanne a été mis à niveau pour répondre aux Bonnes pratiques de Fabrication.

- Le système d'assurance qualité doit répondre aux exigences de Swissmedic.
- Le système qualité doit permettre de tracer les productions.
- Le système d'assurance qualité doit pouvoir enregistrer les paramètres environnementaux des salles blanches lorsqu'elles sont utilisées pour la production.
- Le système qualité doit enregistrer les résultats des tests de microbiologie, de virologie et d'histologie ainsi que tous les documents relatifs à ces examens.
- Le système d'assurance qualité doit pouvoir enregistrer tous les éléments susceptibles d'induire une incompatibilité (antigène du donneur ou autre marqueur).
-

Les réglementations applicables lors de la mise en œuvre de la médecine régénérative en contexte hospitalier

Le module 3 de la réglementation sur les transplants implique une traçabilité parfaite. Ceci implique que :

- Le centre du donneur et celui du receveur doivent documenter leurs activités.
- La traçabilité des salles de prélèvement doit être garantie (salle blanche ou salle standard).
- Chaque prélèvement doit avoir un numéro d'identification.
- Le numéro d'identification du produit implanté doit figurer dans le dossier du patient.
- Le certificat de libération de lot doit être conservé.
- Les analyses microbiologiques, virales et histologiques doivent être attachés au numéro d'identification.

Réglementations relatives aux laboratoires.

Les exigences cantonales en matière de laboratoire

En sus du cadre fédéral de Swissmedic, il existe des règlements cantonaux. Dans le cadre Vaudois, le règlement 812.05.1 relatifs aux laboratoires d'analyses pour la médecine humaine (RLabH) du 5 mars 1986¹ fixe le cadre.

Ce règlement cantonal concerne les laboratoires suivants :

- Les laboratoires indépendants (laboratoires privés d'analyses médicales) ;
- Les laboratoires des établissements sanitaires ;
- Les laboratoires privés des médecins.

Ce règlement cantonal fixe les démarches à effectuer en vue de :

- Construire, créer ou transformer un laboratoire.
- Obtenir une autorisation d'exploiter.
- Etre en conformité avec les exigences de
 - Prévention des incendies ;
 - Ventilation et éclairage ;
 - Eaux usées ;
 - Installations radiologiques et substances radioactive.

Ce règlement cantonal fixe aussi un cadre quant à la structure des responsabilités au sein du laboratoire. Ainsi, le paragraphe « Direction et personnel » précise les titres nécessaires au directeur de laboratoire. Il convient notamment d'être :

- Médecin ou pharmacien titulaire du diplôme fédéral ou
- Titulaire d'un diplôme de docteur en chimie ou d'ingénieur chimiste, délivré par une université suisse, et être de nationalité suisse.

Enfin, ce règlement cantonal Vaudois fixe aussi :

- Les règles applicables au personnel ;
- Le contrôle qualité.

Dans le cas où le laboratoire réalise aussi des examens de sérologie ou de microbiologie, des exigences supplémentaires sont applicables. Ces dernières sont détaillées dans l'ordonnance fédérale sur les laboratoires d'analyses microbiologiques et sérologiques du 17 juin 1974^{A2}.

Du fait de l'existence de réglementations cantonales, les praticiens et les établissements doivent vérifier dans leur canton le règlement applicable.

Les exigences de Swissmedic en matière de laboratoire

En sus du règlement cantonal, nous trouvons le cadre légal fixé par Swissmedic regroupé sous le terme de « Bonnes pratiques de laboratoire ». Les bonnes pratiques de laboratoire Suisses (BPL) se basent sur les BPL de l'OCDE du 26 novembre 1997³. L'ordonnance correspondante sur les bonnes pratiques de laboratoire (OBPL, RS 813.112.1) du 18 mai 2005 est entrée en vigueur le 1 août 2005.

Les BPL fixent, de la même manière que les règlements cantonaux, des exigences quant à la direction du laboratoire ainsi que celle du personnel. Elle va sensiblement plus loin dans les sujets suivants :

- Assurance qualité (système d'assurance qualité) ;
- Installations techniques ;
- Salle d'archives ;
- Evacuation des déchets ;
- Appareils, matériaux et réactifs ;
- Système d'essai ;
- Réception, manutention, échantillonnage et stockage ;
- Modes opératoires normalisés (Standard Operating Procedures)
- Rapports finaux ;
- Stockage et conservation des matériaux ainsi que des archives.

Les inspections de laboratoire réalisées par Swissmedic.

Les Laboratoires OMCL (Official Medicines Control Laboratory) de Swissmedic effectue des contrôles des laboratoires existant dans le but de vérifier les méthodes appliquées aux médicaments ou principes actifs pharmaceutiques ainsi que de fournir des conseils scientifiques. Par ailleurs, les laboratoires OMCL effectuent la libération officielle des lots de produits sanguins stables et de vaccins. Bien qu'étant des produits sanguins, les PRP ne sont pas concernés par ces libérations de lots sous la responsabilité de l'OMCL.

Pour le secteur Mise sur le marché, nos laboratoires effectuent des analyses en amont de la délivrance

d'autorisation, vérifient des méthodes et testent des importations parallèles.

Ils collaborent avec le département dédié à la surveillance du marché par des vérifications régulières de la qualité des produits.

Les laboratoires OMCL ont aussi d'autres responsabilités qui dépassent l'objectif de ce travail tel que :

- Fournir un soutien analytique à notre Service juridique dans les procédures pénales ; Mettre à jour des pharmacopées (Ph. Helv. et Ph. Eur.) ;
- Participer au réseau européen des laboratoires officiels de contrôle sous la houlette de la Direction Européenne de la Qualité des Médicaments & Soins de Santé (DEQM) sise à Strasbourg dans le cadre de la reconnaissance mutuelle de la libération officielle des lots pour les préparations fabriquées en Suisse ou dans l'UE et soumises à libération des lots.
- Réaliser des analyses spécifiques non seulement pour les autres départements de Swissmedic, mais également pour la Confédération (OFSP), certains cantons et des organisations internationales (OMS et DEQM) ainsi que pour des OMCL étrangers.

Réglementations relatives au stockage et à la distribution : Les « Good Distribution Practices » ont un impact sur la chaîne de distribution.

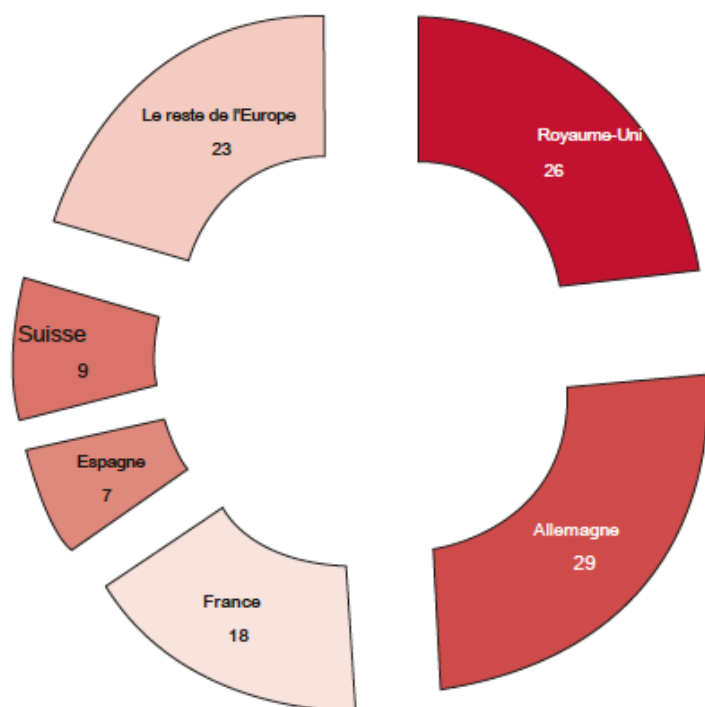
Exigences relatives au module 4 : Le module 4 recense les données de pharmacodynamique, de pharmacocinétique, de safety et de toxicologie.

Exigences relatives au module 5 : Le module 5 recense les données relatives à la dose efficace, à l'efficacité clinique, la safety, les effets à long terme et le planning de pharmacovigilance.

ANNEXE 4 - INDUSTRIE DE LA MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE

La majorité des sociétés de médecine régénératrice actives en Europe sont implantées au Royaume-Uni, en France et en Allemagne. La Suisse arrive en 4^{ème} position, loin derrière ces trois leaders.

Toutes ces sociétés ont le même problème : la réglementation. Selon Aiden Courtney, directeur général de Roslin Cell, la réglementation n'est pas le seul problème des entreprises qui développent des spécialités de médecine régénératrice. Selon lui, « Le défi que nous avons dans la thérapie cellulaire est que ... la plupart des gens qui s'investissent dans le développement de thérapies cellulaires sont susceptibles d'être des universitaires qui tentent de démarrer une entreprise ou de nouvelles entreprises. Ces personnes vont probablement être confrontés à l'intégralité de la démarche réglementaire pour la première fois. Il est très difficile pour eux de trouver quelqu'un pour leur donner les conseils et les guider dans ce processus».



Le tableau ci-dessous permet de comparer l'industrie de la médecine régénératrice Suisse avec les autres pays européens.

Source : <https://publications.parliament.uk/pa/ld201314/ldselect/ldsctech/23/2306.htm>

ANNEXE 5 - POTENTIEL ÉCONOMIQUE DE LA MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE EN SUISSE

La Suisse possède de nombreux atouts en médecine régénérative, notamment une longue expérience dans la mise en œuvre, une excellente base scientifique, l'accès potentiel à des centaines de milliers de patients. La Suisse a la chance d'avoir des leaders en médecine régénérative. Les autorités doivent aujourd'hui se positionner pour favoriser l'émergence d'un pôle de compétence.

A l'heure où je rédige ces lignes, les investisseurs privés sont réticents à investir dans la médecine régénérative en raison du risque élevé de ne jamais voir leurs découvertes scientifiques accéder le marché. Les autorités politiques ont aujourd'hui, plus qu'hier, la responsabilité de clarifier la réglementation, renforcer le soutien aux laboratoires de pointe. Ils doivent agir maintenant pour faire en sorte que la Suisse ne perde pas son avantage concurrentiel face à la Chine, au Japon et aux Etats-Unis, qui prennent déjà des mesures pour donner à ce secteur les moyens de se développer.

Afin de se situer dans cette course internationale, il suffit de parcourir les recommandations qui sont dévoilées dans le rapport sur la médecine régénérative à la chambre des Lords en Angleterre ; rapport daté du 11 juin 2013. Ces recommandations sont les suivantes:

- L'Autorité de recherche en santé, avec le soutien d'un groupe consultatif indépendant, devrait prendre des mesures supplémentaires au cours des 18 prochains mois afin de rationaliser l'ensemble du système de régulation de la médecine régénérative. À court terme, il devrait fournir un service de conseils supplémentaires pour aider les chercheurs à naviguer dans le système de réglementation « labyrinthe » ;
- L'Institut national de recherche en santé devrait mettre en place un processus dédiée à la recherche clinique en médecine régénérative pour aider à la conception des essais cliniques, l'identification des patients et à trouver des cliniciens intéressés ;
- Le Département des affaires, de l'innovation et des compétences devrait investir dans des installations de production pour soutenir l'intensification des traitements à un stade avancé de développement clinique ;
- Le ministère de la Santé devrait élaborer une stratégie pour s'assurer que le National Health Service (Système de Santé Publique) soit prêt à fournir des traitements de régénération au public ;
- Le Conseil stratégique des technologies et du Conseil de recherche économique et social devrait évaluer les modèles de financement novateurs, y compris ceux utilisés dans d'autres pays et en recommander un à Sa Majesté du Trésor pour faire aboutir les travaux de thérapie cellulaire prometteurs identifiés au sein du programme CATAPULT ;
- L'Institut national de la santé et des soins d'excellence devrait améliorer son processus d'évaluation pour tenir compte du fait que, bien que les traitements de médecine régénérative peuvent avoir un coût initial élevé, ils sont susceptibles de faire d'entraîner de sensibles économies pour le NHS à long terme ; et

Le gouvernement devrait nommer un président indépendant d'un groupe chargé de coordonner et de maintenir la dynamique dans la prestation des traitements de médecine régénérative.

DÉFINITIONS GÉNÉRALES

ATMP (Advanced Therapeutic Medical Product) : Le terme ATMP fait référence à l'ensemble des thérapies régénératives qui combinent des aspects de la médecine, de la biologie cellulaire, de la science et de l'ingénierie dans le but de régénérer, réparer ou remplacer les tissus endommagés ou des cellules.

Médicament biologique : Médicament qui contient une ou plusieurs substances actives faite par ou dérivé d'une source biologique.

Thérapie cellulaire : l'administration des cellules à l'organisme au profit du bénéficiaire.

Thérapie génique : introduction délibérée de matériel génétique dans des cellules à l'avantage du destinataire.

Ingénierie tissulaire : Discipline qui vise à combiner des cellules, de l'ingénierie, des matériaux et des méthodes pour la fabrication ex vivo de tissus qui peuvent être implantés pour améliorer ou remplacer les fonctions biologiques.

Cellule autologue : il s'agit de cellules du donneur qui seront utilisées pour lui-même.

Différenciation : Processus par lequel un tissu non spécialisé ou une cellule acquiert les caractéristiques d'une cellule spécialisée, comme un cœur, le foie, ou une cellule de muscle. La différenciation est contrôlée par l'interaction des gènes d'une cellule avec les conditions physiques et chimiques en dehors de la cellule, généralement par des voies de signalisation impliquant des protéines intégrées dans la surface cellulaire.

Cellules multipotentes : Il s'agit de cellules qui ont la capacité de se développer en un nombre limité de types de cellules spécialisées.

Cellules pluripotentes : Il s'agit de cellules qui sont capables de se différencier en tous les tissus d'un organisme, mais ne sont pas seuls capables de soutenir le développement complet de l'organisme.

Cellules souches : Il s'agit de cellules avec la capacité de se diviser pour une durée indéterminée et de donner naissance à des cellules spécialisées.

Cellules souches embryonnaires : Il s'agit de cellules non différenciées dérivées d'un embryon de pré-implantation (un embryon d'environ 150 cellules produites par la division cellulaire) ou blastocyste qui est pluripotent.

Les cellules souches pluripotentes (iPS) induite : il s'agit de cellules similaires à des cellules souches embryonnaires humaines qui ont été produites en reprogrammant une cellule.

Allogreffes : Les allogreffes désignent la transplantation d'un organe d'un donneur vers un receveur de la même espèce.

Grefe autologue : La greffe autologue consiste à prélever des tissus sur un patient et, après manipulation, à greffer les nouveaux tissus sur ce même patient. Dans ce cas, le donneur et le receveur sont une seule et même personne.

Xénogrefe : La xénogrefe désigne la transplantation d'un tissu ou d'un organe où le donneur et le receveur appartiennent à des espèces biologiques différentes.
