

Guide complémentaire
Autorisation d'un produit antivenin

Numéro d'identification: ZL000_00_033

Version: 2.1

Date de validité: 24.05.2023

Sommaire

Guide complémentaire	1
1 Terminologie, définitions, abréviations	3
1.1 Terminologie et définitions	3
1.1.1 Produits antivenins	3
1.1.2 Dossier de base des produits antivenins	3
1.1.3 Centres qualifiés de dépôt d'antivenins	3
1.2 Abréviations	4
2 Introduction	4
2.1 Bases légales	4
3 Objet	5
4 Champ d'application	6
5 Description	6
5.1 Émoluments	6
5.2 Autorisation de produits antivenins	6
5.2.1 Documentation d'autorisation	7
5.2.1.1 Documents obligatoires	7
5.2.1.2 Documents facultatifs	7
5.2.2 Information sur le médicament, étiquette supplémentaire et emballage	7
5.2.3 Catégorie de remise	8
5.2.4 Modifications, actualisations et relevé de mouvements des antivenins	8
5.3 Responsabilités des organes impliqués	8
5.3.1 Responsabilités du titulaire de l'autorisation	8
5.3.2 Responsabilités des centres qualifiés de dépôt d'antivenins	9
5.3.3 Responsabilités de Tox Info Suisse	9
5.4 Libération officielle des lots	9
5.5 Conditions	9
5.5.1 Conditions générales	9
5.5.2 Pharmacovigilance	10
6 Dispositions transitoires	10

1 Terminologie, définitions, abréviations

1.1 Terminologie et définitions

1.1.1 Produits antivenins

Au sens du présent guide complémentaire, on entend par antivenins des médicaments à usage humain ; ce sont des immunosérums développés tout spécialement pour le traitement de morsures d'animaux venimeux.

De nombreux venins de serpents, araignées, scorpions, poissons et amphibiens sont des mélanges d'enzymes ayant notamment une action toxique sur les cellules nerveuses et les vaisseaux sanguins, la coagulation ou les plaquettes. On utilise comme antivenins des anticorps contre ces toxines. La fabrication de ces anticorps passe généralement par l'immunisation de chevaux ou de moutons contre les toxines souhaitées ; les anticorps ainsi formés sont ensuite récupérés à partir du plasma des animaux, puis purifiés et concentrés. C'est pourquoi on parle également dans ce contexte de sérums animaux¹.

La Pharmacopée européenne contient une monographie générale applicable aux immunosérums d'animaux pour usage humain (01/2008:0084) ainsi que, pour les immunosérums de venins de serpents (Europe), une monographie particulière pour les immunosérums à usage humain (01/2008:0145).

1.1.2 Dossier de base des produits antivenins

Le dossier de base d'un antivenin, qui est spécifique à l'ensemble de la gamme d'antivenins d'un titulaire d'autorisation, décrit les aspects propres à l'entreprise mais communs à tous les médicaments comme les adresses et les coordonnées des centres qualifiés de dépôt d'antivenins (voir chapitre 1.1.3) et de leurs personnes responsables (RT), la description de leurs autorisations en cours de validité délivrées par Swissmedic, ainsi que des données sur la collaboration (comme l'achat, le stockage, l'étiquetage, la libération sur le marché, le contrôle des habilitations, la remise des antivenins, etc.) du titulaire de l'autorisation avec les centres qualifiés de dépôt d'antivenins et avec Tox Info Suisse (voir chapitre 7.3).

Une liste des espèces d'animaux venimeux pertinents et des antivenins correspondants contre leurs morsures, piqûres, etc. (liste des antivenins) est consultable sur le site Internet de Tox Info Suisse. Le dossier de base d'un antivenin est élaboré par le titulaire d'autorisation en collaboration avec les services susmentionnés.

1.1.3 Centres qualifiés de dépôt d'antivenins

Un centre qualifié de dépôt d'antivenins est une institution qui achète, stocke, gère et livre des antivenins de titulaires d'autorisations. Un contrat de collaboration est conclu entre le centre de dépôt et le titulaire de l'autorisation, qui règle par écrit les responsabilités et les activités concernées. Le centre de dépôt dispose des autorisations d'exploitation cantonales et nationales requises pour la répartition et la remise de ces préparations et satisfait en particulier aux exigences de BPD pertinentes. Idéalement, les centres qualifiés de dépôt d'antivenins sont affiliés au réseau national Antivenin-CH.

¹ Voir aussi le site Internet de l'OMS et la *Guideline on Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins* à l'adresse http://www.who.int/bloodproducts/snake_antivenoms/en/

1.2 Abréviations

BPD	Bonnes pratiques de distribution
CoA	<i>Certificate of Analysis</i>
EI	Effet indésirable d'un médicament
GSASA	Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux
LPT _h	Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPT _h ; RS 812.21)
NAS	<i>New Active Substance</i> (nouveau principe actif)
OAMéd	Ordonnance du 14 novembre 2018 sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd; RS 812.212.1)
OASMéd	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 22 juin 2006 sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments fondée sur une déclaration (OASMéd; RS 812.212.23)
OE-Swissmedic	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 14 septembre 2018 sur ses émoluments (OE-Swissmedic; RS 812.214.5)
OEMéd	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 9 novembre 2001 sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments, OEMéd; RS 812.212.22)
OMéd	Ordonnance du 21 septembre 2018 sur les médicaments (OMéd; RS 812.212.21)
ss	Et suivants
Titulaire de l'AMM	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
Tox Info Suisse	Centre suisse d'information toxicologique (anciennement CSIT)

2 Introduction

Ce guide complémentaire présente la procédure applicable à l'autorisation de mise sur le marché de produits antivenins en Suisse, définit les termes correspondants et expose les exigences à satisfaire et la documentation à fournir en vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour ce groupe de médicaments. Il s'agit d'un guide complémentaire qui s'adresse aux organes administratifs et ne fixe donc pas directement de droits et d'obligations pour les particuliers.

2.1 Bases légales

La procédure d'autorisation de produits antivenins repose sur les bases légales suivantes :

LPT_h :

- Art. 10 Conditions liées à l'autorisation de mise sur le marché
- Art. 11 Demande d'autorisation de mise sur le marché
- Art. 14 Procédures simplifiées d'autorisation de mise sur le marché
- Art. 17 Libération officielle des lots
- Art. 59 Obligation de déclarer, système de notification et droit de déclarer

OAMéd :

- Art. 3 ss Autorisations d'exploitation
- Art. 44 Autorisation d'importer à l'unité

OMéd :

- Art. 3 Demande d'autorisation de mise sur le marché
- Art. 21 à 25 Modifications de l'autorisation
- Art. 61 à 66 et annexe 3 Vigilance

OEMéd :

- Art. 3 à 5 Exigences concernant la documentation
- Art. 12 à 17 Exigences relatives à l'étiquetage et à l'information sur les médicaments
- Art. 18 à 22 Libération officielle des lots et exceptions

OASMéd :

- Art. 4 à 7 Reconnaissance du statut de médicament important contre des maladies rares (médicaments à usage humain, médicaments orphelins)
- Art. 24 à 26 Exigences relatives à l'autorisation de médicaments importants contre des maladies rares

OE-Swissmedic :

Art. 12 Réduction des émoluments dans l'intérêt public

3 **Objet**

Pour Swissmedic, ce document servira avant tout d'outil pour appliquer de manière uniforme et selon le principe d'égalité de traitement les dispositions légales concernant l'autorisation de produits antivenins. Pour les particuliers, cette publication vise à présenter de manière transparente les exigences à satisfaire conformément à la pratique de Swissmedic pour que les demandes d'autorisation soient traitées le plus rapidement et efficacement possible.

Différents serpents venimeux exotiques, scorpions, araignées venimeuses, etc. sont détenus par des particuliers aussi bien que par des organismes publics en Suisse ; par ailleurs, des animaux venimeux sauvages endémiques (notamment des serpents) vivent dans notre pays. Il existe, pour le traitement médical d'urgence des victimes de morsures d'animaux venimeux, un système d'approvisionnement sur tout le territoire de produits antivenins par des centres de dépôt, qui forment ensemble le réseau Antivenin-CH². La coordination des besoins en produits antivenins, l'élaboration de la liste commune des antivenins, le conseil scientifique et médical ainsi que le contact avec les médecins traitants sont assumés par Tox Info Suisse, en collaboration avec le réseau Antivenin-CH.

Conformément à l'art. 4, al. 1, let. a de la loi sur les produits thérapeutiques (LPTh), les produits antivenins sont considérés comme des médicaments soumis à autorisation. En tant que médicaments immunologiques, ces produits sont également soumis d'une part à l'obligation d'obtention d'une autorisation d'importer à l'unité (art. 44 ss OAMéd) et d'autre part, en principe, à une obligation de libération officielle des lots à titre de sérums animaux destinés à une utilisation chez l'être humain, conformément aux art. 18 ss OEMéd. Cependant, en vertu de l'art. 18, al. 3 OEMéd, il est généralement renoncé à une libération des lots par Swissmedic pour les antivenins (voir ch. 8 ci-dessous).

En Suisse, les morsures d'animaux venimeux et donc l'utilisation d'antisérums pour traiter les victimes dont la vie est en danger sont très rares (environ 40 à 55 morsures/an). C'est pourquoi cette

² Antivenin-CH, le réseau des dépôts suisses d'antivenins, est placé sous l'égide du groupe de travail « Antidotes » de l'Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA) et de Tox Info Suisse. C'est ce dernier qui coordonne l'activité commune. Lien : www.toxinfo.ch : Pour spécialistes > Antidotes > Antivenin-CH.

catégorie de médicaments peut globalement bénéficier du statut de médicament orphelin conformément à l'art. 4 OASMéd. Les conditions d'une procédure d'autorisation simplifiée selon l'art. 14, al. 1, let. f LPTH sont donc satisfaites. En outre, afin de garantir la disponibilité d'antivenins spécifiques pouvant sauver des vies, les exigences relatives à la documentation scientifique visant à assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits sont prises en compte de manière adaptée. Dans ce contexte, le fait qu'il n'existe le plus souvent que peu de documents de qualité disponibles et de données provenant d'essais cliniques et d'études précliniques doit être compensé par une surveillance intensive lors de toute administration d'antivenins (voir ch. 9.2 Pharmacovigilance ci-dessous).

La demande d'autorisation doit intégrer des renseignements administratifs, des données spécifiques au médicament consignées dans le formulaire *Nouvelle autorisation / modification de produits antivenins HMV4* et dans ses annexes ainsi que des données communes à plusieurs médicaments récapitulées dans un dossier de base des produits antivenins, qui est spécifique à chaque titulaire d'autorisation d'antivenins.

4 Champ d'application

Le présent guide complémentaire s'applique à l'autorisation des produits antivenins (voir ch. 1.1.1), ainsi qu'aux extensions d'autorisations et aux modifications majeures de type II les concernant. Swissmedic peut également appliquer par analogie ce guide complémentaire aux préparations immunologiques fabriquées à partir de sérums animaux, utilisées pour le traitement d'intoxications rares (provoquées p. ex. par des plantes vénéneuses ou des toxines bactériennes) et qui ne sont pas soumises à d'autres exigences.

Le présent guide complémentaire ne s'applique pas aux préparations antivenins issues de la biotechnologie.

5 Description

5.1 Émoluments

Les antivenins font tous l'objet d'une reconnaissance du statut de médicament orphelin conformément aux art. 4 à 7 OASMéd, et l'exemption d'émoluments pour ces produits sert un intérêt public prépondérant. C'est pourquoi, en application de l'article 12 OE-Swissmedic, Swissmedic renonce pour les antivenins à la perception d'émoluments pour les demandes de reconnaissance du statut de médicament important contre les maladies rares et les demandes d'autorisation d'importation à l'unité en vertu de l'art. 32, al. 1 OAMéd.

5.2 Autorisation de produits antivenins

Les requérants qui, en vertu de l'article 10 LPTH, satisfont aux conditions requises pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché doivent fournir les documents énoncés au ch. 6.1 ci-dessous. Swissmedic examine la documentation présentée selon les critères fixés pour ce groupe de médicaments et communique au requérant ses conclusions sous forme de décision. Un certificat d'autorisation est alors délivré sur commande moyennant le paiement d'émoluments ou peut être

imprimé par le titulaire d'autorisation par l'intermédiaire du portail Swissmedic. L'autorisation est publiée dans le Journal Swissmedic.

Le titulaire de l'autorisation envoie tous les ans à Swissmedic un dossier de base des produits antivenins actualisé, des statistiques à jour de morsures d'animaux venimeux ainsi qu'un relevé des mouvements des antivenins pendant les douze derniers mois.

S'il est informé de modifications, le titulaire d'autorisation soumet à Swissmedic les demandes de modifications correspondantes de ses antivenins (voir ch. 6.4 ci-après).

5.2.1 Documentation d'autorisation

5.2.1.1 Documents obligatoires

- a) Lettre d'accompagnement
- b) Formulaire *Nouvelle autorisation / modification de produits antivenins H MV4*, accompagné des documents à présenter en complément, sont en particulier impératifs :
le formulaire *Déclaration complète H MV4*, afin de fournir la composition complète, un ou plusieurs certificat(s) d'analyse du fabricant, une copie de l'information sur le médicament approuvée par l'autorité étrangère, une copie des textes d'emballage de la préparation étrangère et le projet de l'étiquette supplémentaire (voir chiffre 6.2 ci-dessous) ;
- c) Dossier de base des produits antivenins (comme annexe au formulaire *Nouvelle autorisation / modification de produits antivenins H MV4*) :
si Swissmedic dispose déjà d'un DM-AV à jour (datant de moins d'un an), le requérant peut simplement renvoyer à ce document.

5.2.1.2 Documents facultatifs

Si ces données sont disponibles, le requérant peut envoyer d'autres documents comme annexes au formulaire *Nouvelle autorisation / modification de produits antivenins H MV4* tels que :

- formulaire *Renseignements concernant les fabricants H MV4* ;
- formulaire *Statut des demandes d'autorisation déposées à l'étranger H MV4* ;
- copies des certificats officiels de libération des lots ;
- autres documents de qualité (données sur le procédé de fabrication, sur la sécurité virale, sur les spécifications et la stabilité, etc.) ;
- documents précliniques ;
- documents cliniques.

5.2.2 Information sur le médicament, étiquette supplémentaire et emballage

Le titulaire d'autorisation envoie à Swissmedic une copie de l'information sur le médicament de l'autorité étrangère (notice d'emballage).

Si cette information est en allemand, en français, en italien ou en anglais, il faut alors indiquer, sur une étiquette supplémentaire, les données suivantes en allemand et en français :

- le titulaire de l'autorisation (raison sociale et siège selon l'extrait du registre du commerce) ;
- le numéro d'autorisation pour la Suisse ;
- la catégorie de remise A.

Si l'antivenin prévu pour le marché suisse dispose d'une notice d'emballage qui n'est pas en allemand, français, italien ou anglais, les données suivantes doivent être indiquées en allemand et en français sur l'étiquette supplémentaire :

- le titulaire de l'autorisation (raison sociale et siège selon l'extrait du registre du commerce) ;
- le numéro d'autorisation pour la Suisse ;
- la catégorie de remise A ;
- l'indication* (avec désignation exacte des espèces d'animaux venimeux en latin) et
- la posologie recommandée*.

Les deux derniers points (*) peuvent être rédigés en anglais seulement.

Pour le marché suisse, l'étiquette supplémentaire doit être collée sur chaque emballage extérieur (conditionnement secondaire) des antivenins.

Il faut également envoyer à Swissmedic, avec la demande d'autorisation ou les demandes de modifications, une copie des textes concernés de la préparation étrangère (conditionnement secondaire, étiquettes de flacons, etc.). Si ces documents ne sont pas encore disponibles au moment de la soumission de la demande, ils peuvent également être envoyés ultérieurement.

5.2.3 Catégorie de remise

Les antivenins sont classés dans la catégorie de remise A (ordonnance médicale non renouvelable).

5.2.4 Modifications, actualisations et relevé de mouvements des antivenins

Le titulaire d'autorisation envoie à Swissmedic les documents suivants :

- les demandes de modifications spécifiques au médicament avec le formulaire *Nouvelle autorisation / modification de produits antivenins HMV4* (y compris, le cas échéant, les documents complémentaires mis à jour à fournir).
- une actualisation annuelle du dossier de base des produits antivenins (si le dossier dont dispose Swissmedic est inchangé, le requérant peut renvoyer à ce document) ;
- une liste des lots d'antivenins importés et livrés pendant les douze derniers mois et des médicaments utilisés pendant cette période (statistiques de chiffre d'affaires, relevé des mouvements d'antivenins).

5.3 Responsabilités des organes impliqués

5.3.1 Responsabilités du titulaire de l'autorisation

Elles reposent sur les dispositions de la législation sur les produits thérapeutiques. Dans le contexte des antivenins, il convient de tenir compte tout spécialement des exigences suivantes :

- détention d'autorisations d'importer à l'unité pour chaque importation d'antivenin conformément à l'art. 44, al. 1 OAMéd ;
- libération documentée de chaque lot d'antivenin importé pour le marché suisse : la libération d'antivenins peut reposer notamment sur le contrôle de documents de qualité existants comme des certificats d'analyse (libérations techniques des fabricants, certificats de libération de lots d'autres autorités, etc.), l'identification des lots ainsi que sur le contrôle d'un étiquetage correct des antivenins par l'apposition de l'étiquette supplémentaire spécifique à la Suisse (comportant au moins le numéro d'autorisation, la mention du titulaire de l'autorisation et de la catégorie de remise A).
- **À condition qu'elles fassent l'objet d'accords écrits (contrats de collaboration), les activités suivantes, qui entrent dans le domaine de compétence du titulaire de l'autorisation, peuvent être déléguées à des centres qualifiés de dépôt d'antivenins :**
- demande d'autorisations d'importer à l'unité pour chaque importation d'antivenins au nom du titulaire de l'autorisation conformément à l'art. 44, al. 1 OAMéd ;

- commande, stockage, livraison (service de piquet 24 h/24), logistique et étiquetage des antivenins en leur apposant l'étiquette supplémentaire correspondante ;
- envoi des formulaires de déclaration de pharmacovigilance (EI) avec chaque livraison d'antivenins à des médecins traitants. Plutôt que de faire parvenir les documents aux médecins traitants par courrier postal, il est possible de leur communiquer le lien vers le formulaire disponible sur le site Internet de Swissmedic ;
- signalement à Tox Info Suisse de toute livraison d'antivenins en indiquant le médicament et le destinataire concernés.

5.3.2 Responsabilités des centres qualifiés de dépôt d'antivenins

- Fourniture aux titulaires d'autorisations correspondants des données sur les antivenins importés et livrés pendant l'année
- Détention des autorisations requises (commerce de gros, commerce de détail, etc.), grâce auxquelles les antivenins peuvent également être échangés dans le réseau
- Gestion des stocks et livraison conformes aux BPD des antivenins autorisés
- Service de piquet fonctionnant 24 heures sur 24 en collaboration avec le réseau Antivenin-CH, garantissant que les antivenins peuvent être livrés immédiatement en cas d'urgence

5.3.3 Responsabilités de Tox Info Suisse

- Accompagnement scientifique et médical en cas d'intoxication, en collaboration avec les médecins traitants
- Traitement des conditions de pharmacovigilance relatives aux antivenins, en collaboration avec les titulaires d'autorisations et Swissmedic
- Fourniture des données requises sur les antivenins utilisés pendant l'année à Swissmedic et aux titulaires d'autorisations correspondants pour l'établissement des statistiques de chiffres d'affaires (relevé des mouvements d'antivenins)
- Élaboration de statistiques annuelles sur les morsures d'animaux venimeux observées et sur le traitement administré et consignation de ces données dans le rapport de toxicovigilance destiné à Swissmedic ou publication de ce rapport de telle sorte que Swissmedic y ait accès.

5.4 Libération officielle des lots

Conformément à l'art. 18, al. 3 OEMéd, les antivenins sont dispensés d'une libération officielle des lots.

5.5 Conditions

5.5.1 Conditions générales

L'absence de documents de qualité complets et de résultats d'études cliniques et précliniques à soumettre lors de la procédure d'autorisation d'antivenins doit être compensée par une surveillance intensive de toute administration d'antivenins (même si aucun effet indésirable n'a été observé) et par une documentation adaptée des cas d'intoxications.

Toute administration d'un antivenin doit être documentée par l'envoi d'une déclaration à Tox Info Suisse. Conjointement avec l'obligation de déclarer prévue à l'art. 59 LPTh, la surveillance intensive de l'administration d'antivenins est assurée.

5.5.2 Pharmacovigilance

- À chaque emballage d'antivenin livré doit être joint un exemplaire du formulaire de pharmacovigilance³ complété par l'utilisateur et transmis à Swissmedic (l'envoi peut également se faire par e-mail à l'adresse vigilance@swissmedic.ch). Tox Info Suisse peut soutenir les centres de remise pour la pharmacovigilance.

Les centres de remise signalent à Tox Info Suisse quel antivenin a été remis et spécifient le destinataire.

6 Dispositions transitoires

Conformément à l'art. 9b LPT^h et en attendant la clôture de la procédure d'autorisation, Swissmedic peut prolonger sur demande les autorisations à durée limitée en vue de la distribution de médicaments non autorisés.

³ Le formulaire de déclaration existe en français et en allemand. Il peut être demandé à l'Institut suisse des produits thérapeutiques sous forme imprimée ou être téléchargé sur le site Internet de Swissmedic : www.swissmedic.ch, Surveillance du marché, Annonces d'effets indésirables, Formulaires. Il peut aussi être complété en ligne puis envoyé par e-mail à Tox Info Suisse.

Suivi des modifications

Version	Description de changement	sig
2.1	Nouvelle présentation, aucun changement au contenu de la version précédente.	dei
2.0	Mise en œuvre de nouvelles règles de pharmacovigilance, apport de précisions concernant la répartition des tâches entre la Pharmacie de l'armée (PharmA), Swissmedic et les centres régionaux, suppression du diagramme (annexe, chapitre 11)	fua
1.0	Mise en œuvre de l'OPTh4	stb