

## Sommaire

<b>1</b>	<b>Terminologie, définitions, abréviations .....</b>	<b>2</b>
1.1	Définitions.....	2
1.1.1	Préparation à base d'allergènes .....	2
1.1.2	Test épicutané ou patch-test.....	3
1.1.3	Test intradermique ou prick-test .....	3
1.1.4	Test de provocation .....	3
1.1.5	Immunothérapie spécifique (ITS).....	3
1.1.6	Spécificité, sensibilité.....	3
1.2	Terminologie.....	3
1.2.1	Maladie allergique .....	3
1.2.2	Allergène .....	4
1.3	Abréviations.....	5
<b>2</b>	<b>Introduction et objet.....</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Champ d'application .....</b>	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>Bases légales.....</b>	<b>6</b>
<b>5</b>	<b>Autorisation simplifiée de préparations à base d'allergènes .....</b>	<b>6</b>
5.1	Principe .....	6
5.2	Autorisation de préparations à base d'allergènes selon l'art. 13 LPTH .....	7
5.3	Autorisation simplifiée délivrée sur la base d'articles publiés dans la littérature scientifique	7
5.4	Autorisation simplifiée délivrée sur la base de la documentation d'un médicament de référence .....	7
5.5	Information sur le médicament.....	10
5.5.1	Préparations à base d'allergènes destinées au diagnostic <i>in vivo</i> .....	10
5.5.2	Préparations à base d'allergènes destinées à l'ITS .....	10
<b>6</b>	<b>Exigences relatives aux documents à fournir .....</b>	<b>10</b>
6.1	Documents administratifs (module 1).....	10
6.2	Documentation analytique, chimique et pharmaceutique (module 3) .....	10
6.2.1	Généralités .....	10
6.2.2	Préparations à base d'allergènes destinées au diagnostic <i>in vivo</i> .....	11
6.2.3	Préparations à base d'allergènes destinées à l'ITS .....	11
6.3	Documentation toxicologique et non clinique (module 4) .....	11
6.4	Documentation clinique (module 5).....	12
6.4.1	Préparations à base d'allergènes destinées au diagnostic <i>in vivo</i> .....	12
6.4.2	Préparations à base d'allergènes destinées à l'ITS .....	12

## Suivi des modifications

Version	Valable et définitif à partir du	Description, remarques (rédigées par l'auteur)	Paraphe de l'auteur
1.1	01.03.2021	Ajustements formels de l'en-tête et du pied de page Aucun changement au contenu de la version précédente.	dei
1.0	01.01.19	Mise en œuvre de l'OPTh4	stb

## 1 Terminologie, définitions, abréviations

### 1.1 Définitions

#### 1.1.1 Préparation à base d'allergènes

Les préparations à base d'allergènes sont des médicaments prêts à l'emploi qui contiennent des allergènes modifiés ou non et qui sont destinées au diagnostic *in vivo* ou au traitement d'allergies. Des tests cutanés ou de provocation permettent de mettre en évidence à quels allergènes le corps réagit de manière excessive. Une fois identifiée, une allergie médiée par les IgE peut être traitée par immunothérapie spécifique (ITS).

Les préparations à base d'allergènes destinées au diagnostic *in vivo* sont fabriquées à partir d'un large éventail d'allergènes. Pour les tests intradermiques, les prick-tests et les tests de provocation, on utilise généralement des extraits allergéniques non modifiés issus de matières premières biologiques qui se présentent sous forme de solutions. Ces tests permettent de mettre en évidence des allergies de type I (immédiates et médiées par les IgE). Pour les tests épicutanés ou patch-tests, on applique sur la peau principalement des substances chimiques fixées sur des supports semi-solides (p. ex. vaseline). Ils permettent de mettre en évidence des allergies de type IV (retardées et à médiation cellulaire).

Les préparations à base d'allergènes destinées à l'ITS constituent le plus petit groupe de préparations à base d'allergènes, étant donné que seule une faible proportion des allergies de type I diagnostiquées peuvent être traitées par ITS. Les préparations à base d'allergènes destinées à l'ITS peuvent contenir des extraits d'allergènes non modifiés provenant de matières premières biologiques ou des extraits d'allergènes qui ont été modifiés chimiquement et/ou par adsorption sur différents supports (p. ex. hydroxyde d'aluminium, phosphate de calcium ou tyrosine). Parmi les matières premières biologiques servant à la fabrication des extraits d'allergènes, citons à titre d'exemples les pollens, les acariens, les venins de guêpes et d'abeilles ainsi que les poils d'animaux.

Si les préparations à base d'allergènes contiennent des allergènes obtenus à partir de matières premières biologiques différentes, il faut pour les fabriquer mélanger plusieurs extraits individuels. Avant l'extraction, les matières premières provenant d'espèces différentes ne doivent pas être mélangées. Les différents extraits individuels (contenus dans un mélange) sont considérés comme des substances actives. Des tests d'efficacité (*potency testing*) sont réalisés avant qu'ils ne soient mélangés ; après cette opération, des tests d'activité (*total allergenic activity*) sont réalisés sur le mélange homogène. Quelles que soient l'homologie et la réactivité croisée, il convient de restreindre au minimum le nombre des extraits individuels contenus dans un mélange d'extraits allergéniques, leur nombre et le rapport des uns par rapport aux autres devant en outre être justifiés. Il faut par ailleurs veiller à ne pas mélanger des allergènes possédant des propriétés protéolytiques et des allergènes saisonniers à des allergènes perannuels. Enfin, les venins d'insectes de différentes espèces ne doivent pas non plus être mélangés.

La dilution d'une préparation à base d'allergènes prête à l'emploi avec une solution tampon par le médecin traitant avant administration est considérée comme une étape de préparation et non de fabrication. L'information sur le médicament doit alors clairement expliquer comment le médecin doit procéder. Enfin, la stabilité après ouverture doit être démontrée à l'aide de données.

### 1.1.2 Test épicutané ou patch-test

Il s'agit d'un test permettant de mettre en évidence une réaction allergique retardée due à une sensibilisation de contact (allergie de type IV, à médiation cellulaire). Les allergènes utilisés pour les tests épicutanés ou patch-tests sont presque exclusivement des substances synthétisées chimiquement et de faible poids moléculaire, qui sont déposés sur des supports appliqués sur la peau. Les symptômes apparaissent en général dans les deux ou trois jours qui suivent le contact avec l'allergène.

### 1.1.3 Test intradermique ou prick-test

Lors d'un test intradermique, une quantité définie de préparation à base d'allergènes est injectée dans la peau. Le prick-test consiste à appliquer sur la peau (en général à l'intérieur de l'avant-bras) une goutte d'une préparation à base d'allergènes et de piquer à l'aide d'une aiguille ou d'une petite lame dans l'épiderme à travers cette goutte, de manière à ce que les substances pénètrent dans l'épiderme. Le risque de réaction allergique sévère est plus élevé dans le cas d'un test intradermique que d'un prick-test, qui est le test intradermique de réaction allergique le plus couramment utilisé. Le prick-test est un procédé standardisé au plan international de mise en évidence des réactions allergiques immédiates médiées par les IgE (allergies de type I). Ces deux tests permettent une lecture des résultats 20 minutes environ après application des allergènes.

### 1.1.4 Test de provocation

Lors d'un test de provocation, la préparation à base d'allergènes est mise en contact directement avec la muqueuse nasale, les bronches ou le tractus gastro-intestinal, par exemple, et permet de mettre en évidence des allergies immédiates (allergies de type I, médiées par les IgE).

### 1.1.5 Immunothérapie spécifique (ITS)

L'ITS est un traitement par applications répétées (p. ex. sous-cutanée ou orale) et à des doses croissantes de préparations à base d'allergènes, qui vise à réduire les symptômes allergiques. L'ITS a pour but d'apprendre au système immunitaire à ne plus avoir de réaction excessive lorsqu'il entre en contact avec l'allergène concerné. Elle est utilisée pour traiter les allergies de type I.

### 1.1.6 Spécificité, sensibilité

Ces deux paramètres déterminent la capacité de la méthode diagnostique à exclure des faux positifs et des faux négatifs.

Un test ayant une forte spécificité donne avec une forte fiabilité un résultat négatif chez des personnes non allergiques à l'allergène testé.

Un test ayant une forte sensibilité donne avec une forte fiabilité un résultat positif chez des personnes allergiques à l'allergène testé.

## 1.2 Terminologie

### 1.2.1 Maladie allergique

Une maladie allergique apparaît lorsque le système immunitaire réagit contre des substances étrangères à l'organisme, qui sont en elles-mêmes inoffensives, mais qui sont reconnues comme allergènes ; à leur contact, l'organisme déclenche de ce fait une réaction excessive, qui se manifeste par des symptômes typiques provoqués par des processus inflammatoires.

Les allergies immédiates (allergies de type I<sup>1</sup>) sont liées à une production d'IgE et à une libération de médiateurs activés par les IgE (notamment histamine et cytokines). Les symptômes apparaissent en général en l'espace de 30 minutes. Parmi les manifestations fréquentes des maladies allergiques, citons :

- rhume des foins (rhinite),
- conjonctivite,
- urticaire,

<sup>1</sup> Coombs et Gell ont classé les réactions d'hypersensibilité immunologiques en quatre types différents, selon la nature du mécanisme (Gell & Coombs, 1963).

- gastro-entérite,
- asthme allergique,
- œdème du larynx,
- œdème angioneurotique (œdème de Quincke) et
- anaphylaxie, choc anaphylactique (forme la plus dangereuse, aiguë et potentiellement mortelle).

Les allergènes qui déclenchent une réaction de type I sont, à quelques rares exceptions près, des protéines que l'on trouve pour la plupart dans l'environnement naturel (p. ex. pollens de plantes disséminés par le vent, acariens, poils d'animaux, moisissures, aliments et venins d'insectes). Dans le cas des allergies retardées (allergies de type IV), la sensibilisation du système immunitaire se fait par l'intermédiaire des lymphocytes sensibilisés, qui peuvent déclencher une réaction inflammatoire en cas de contact avec un allergène, même sans faire intervenir les anticorps (pas d'intervention des IgE). Les premiers symptômes surviennent en règle générale dans les deux ou trois jours qui suivent le contact avec l'allergène. L'eczéma allergique de contact et les exanthèmes médicamenteux sont les formes les plus fréquentes d'allergies de type IV. Les allergènes à l'origine des réactions de type IV sont rarement des protéines, mais généralement des substances anorganiques ou organiques, à faible masse moléculaire ainsi que des métaux.

### 1.2.2 Allergène

Les allergies sont provoquées par les allergènes. Ce terme désigne tous les antigènes contre lesquels est dirigée la réponse immunitaire. Dans les allergies de type I, les allergènes sont généralement des protéines, alors qu'il s'agit principalement de substances chimico-synthétiques de faible masse moléculaire dans le cas des allergies de type IV.

Ainsi, un grain de pollen de bouleau, par exemple, transporte à sa surface plusieurs protéines, dont certaines sont des allergènes. Ainsi, lorsque ces protéines entrent en contact avec l'organisme humain et après capture et fragmentation dans les cellules dendritiques et présentation par les récepteurs de surface du CMH II aux cellules T CD4<sup>+</sup> naïves et aux cellules B naïves, des anticorps sont produits qui, s'ils sont du type IgE, peuvent déclencher des réactions et maladies allergiques. Si un allergène naturel est modifié chimiquement (p. ex. par polymérisation avec du formaldéhyde ou du glutaraldéhyde), on parle d'allergoïde. Les allergènes peuvent également se fixer à d'autres molécules grâce à des liaisons covalentes ; les conjugués ainsi formés présentent alors d'autres propriétés immunologiques.

Un extrait aqueux de pollens de bouleau, par exemple, est un mélange de plusieurs allergènes de bouleau. De même, un extrait aqueux de pollens de noisetier contient différents allergènes de noisetier. Si ces deux extraits sont mélangés, on parle de mélange d'extraits allergéniques. Si d'un point de vue taxonomique, les allergènes sont classés en de nombreuses espèces, ils correspondent sur un plan moléculaire à un nombre très restreint de protéines structurellement proches.

Lorsqu'il existe une parenté structurelle étroite entre plusieurs allergènes, on les regroupe dans des groupes homologues<sup>2</sup>. Les groupes homologues suivants sont scientifiquement reconnus à ce jour :

- a) pollens d'arbres de l'ordre des Fagales, de la famille des bétulacées (Betulaceae)<sup>3</sup> ;
- b) pollens d'arbres de la famille des oléacées (Oleaceae) ;
- c) pollens d'arbres de la famille des cupressacées (Cupressaceae) ;
- d) pollens de graminées de la famille des poacées (Poaceae) et de la sous-famille des Pooideae ;
- e) pollens d'herbacées ;
- f) acariens de poussière de maison du genre Dermatophagoides.

Les groupes homologues constitués à ce jour sont détaillés à l'Annexe I de la directive européenne *Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues* (cf. [EMEA/CHMP/BWP/304831/2007](http://www.emea.europa.eu/CHMP/BWP/304831/2007)).

<sup>2</sup> A.R. Lorenz, D. Lüttkopf, S. May, S. Scheurer, S. Vieths. The Principle of Homologous Groups in Regulatory Affairs of Allergen Products – A Proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2008 Aug 12;148(1):1-17 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18698143>)

<sup>3</sup> Selon l'Annexe 1 de la directive européenne *Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues*, appartiennent à l'heure actuelle à ce groupe d'homologues trois arbres et un arbuste de la famille des *Betulaceae* de même que 3 arbres de la famille des *Fagaceae*. Ces deux familles font partie de l'ordre des *Fagales*.

Si les matières premières présentant des caractéristiques biologiques et physicochimiques comparables utilisées pour fabriquer deux préparations à base d'allergènes différentes proviennent d'un même groupe homologue tel que décrit ci-dessus (p. ex. pollen de bouleau et de noisetier) et si les trois conditions suivantes sont remplies :

- a) les extraits des deux préparations à base d'allergènes sont produits par le même fabricant,
- b) les deux préparations à base d'allergènes prêtes à l'emploi sont produites par le même fabricant et
- c) le procédé d'extraction ainsi que les procédés de fabrication sont identiques pour les deux préparations à base d'allergènes,

alors les deux préparations à base d'allergènes peuvent être qualifiées de médicament de référence et de préparation parente. Dans ce cas, un requérant ou titulaire d'AMM peut faire valoir cette parenté en la justifiant. Bien entendu, s'il existe une documentation exhaustive aussi au sein d'un groupe homologue et si les conditions précitées sont satisfaites, deux médicaments de référence indépendants du même titulaire d'AMM peuvent exister.

### 1.3 Abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CMH II	Complexe majeur d'histocompatibilité II
CTD	<i>Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
DKG	Deutsche Kontaktallergie Gruppe (Réseau allemand sur l'allergie de contact)
DMF	<i>Drug Master File</i>
IgE	Anticorps de la classe de l'immunoglobuline E
ITS	Immunothérapie spécifique
IVDK	Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (Réseau allemand d'information des cliniques dermatologiques)
LPT <sub>h</sub>	Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques, RS 812.21)
NAS	Nouveau principe actif ( <i>New Active Substance</i> )
NTA	<i>Notice to Applicants</i>
OAllerg	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 11 décembre 2009 sur l'autorisation simplifiée des préparations à base d'allergènes (ordonnance sur les allergènes, RS 812.216.2)
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, RS 812.212.22)
OE-Swissmedic	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 14 septembre 2018 sur ses émoluments (RS 812.214.5)
Ph. Eur.	<i>Pharmacopée européenne</i>

## 2 Introduction et objet

Les présentes instructions décrivent les exigences à satisfaire en matière d'autorisation simplifiée de préparations à base d'allergènes. Il s'agit d'un guide complémentaire qui est destiné aux organes administratifs et qui ne fixe donc pas directement les droits et obligations des particuliers. Avec les présentes instructions, Swissmedic s'est doté d'une base assurant une application juridiquement uniforme des dispositions légales en matière d'autorisation de préparations à base d'allergènes. La publication de ces instructions permet aux particuliers de s'informer de la pratique de Swissmedic quant aux exigences à remplir pour voir les demandes correspondantes traitées au plus vite et avec efficacité.

En vertu de la loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques, LPT<sub>h</sub>, art. 9, al. 1), les préparations à base d'allergènes destinées à l'immunothérapie spécifique (ITS) de même que les préparations à base d'allergènes destinées au

diagnostic *in vivo* sont considérées comme des médicaments soumis à autorisation. Sont par contre dispensées de l'autorisation uniquement les préparations à base d'allergènes qui entrent dans le cadre de l'article 9, al. 2 LPTh, par exemple parce qu'elles sont préparées selon une formule magistrale (p. ex. mélanges d'allergènes spécifiques à un patient).

La plupart des préparations actuellement autorisées ont été évaluées dans les années 1990, sur la base de dispositions juridiques aujourd'hui caduques. Ces médicaments ainsi que les préparations à base d'allergènes récemment développées sont non seulement complexes d'un point de vue qualitatif et extrêmement nombreux, mais ils présentent également un potentiel de risque important (ils peuvent par exemple provoquer un choc anaphylactique et ainsi mettre en danger la vie du patient). Depuis l'entrée en vigueur au 1<sup>er</sup> mars 2010 de l'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 11 décembre 2009 sur l'autorisation simplifiée des préparations à base d'allergènes (ordonnance sur les allergènes, OAllerg), les allergènes utilisés à des fins thérapeutiques ou diagnostiques peuvent faire l'objet d'une autorisation simplifiée.

La simplification de la procédure d'autorisation se traduit concrètement par le fait que la documentation remise en vue de l'autorisation d'une préparation à base d'allergènes peut s'appuyer sur des articles publiés dans la littérature scientifique ou sur les documents d'une autre préparation à base d'allergènes (médicament de référence).

Sont en revanche exclues de la procédure d'autorisation simplifiée les préparations à base d'allergènes qui contiennent des allergènes issus des biotechnologies ou des organismes génétiquement modifiés et qui doivent faire l'objet d'une procédure d'autorisation ordinaire.

### **3 Champ d'application**

Les présentes instructions s'appliquent à l'autorisation des préparations à base d'allergènes (cf. chiffre 1.1.1) qui ne contiennent ni allergènes issus des biotechnologies ni organismes génétiquement modifiés.

### **4 Bases légales**

La procédure simplifiée pour l'autorisation de préparations à base d'allergènes repose sur les bases légales suivantes :

Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques, LPTh) :

- Art. 10 Conditions liées à l'autorisation de mise sur le marché
- Art. 13 Médicaments et procédés autorisés à la mise sur le marché à l'étranger
- Art. 14 Procédures simplifiées d'autorisation de mise sur le marché

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)

- Art. 3 Documentation sur les essais analytiques, chimiques et pharmaceutiques
- Art. 4 Documentation sur les essais pharmacologiques et toxicologiques
- Art. 5 Documentation sur les essais cliniques
- Art. 13 Information destinée aux professionnels

Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 11 décembre 2009 sur l'autorisation simplifiée des préparations à base d'allergènes (ordonnance sur les allergènes, OAllerg).

## **5 Autorisation simplifiée de préparations à base d'allergènes**

### **5.1 Principe**

L'autorisation simplifiée de préparations à base d'allergènes repose sur deux simplifications indépendantes l'une de l'autre :

- référence à des articles publiés dans la littérature scientifique ;
- référence à la documentation d'une autre préparation à base d'allergènes (médicament de référence).

Dans tous les cas, le requérant doit justifier avec rigueur et clarté la transférabilité des données issues de la littérature scientifique ou relatives à un médicament de référence. La justification doit être claire pour Swissmedic.

Les autorisations de mise sur le marché délivrées pour plusieurs préparations à base d'allergènes sous un même numéro sont révoquées et chaque préparation à base d'allergènes prête à l'emploi devra désormais obtenir sa propre autorisation de mise sur le marché.

## **5.2 Autorisation de préparations à base d'allergènes selon l'art. 13 LPT**

Si des préparations à base d'allergènes prêtes à l'emploi ont été autorisées à la mise sur le marché dans le cadre d'une procédure comparable dans un pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent à celui mis en place en Suisse, les résultats des essais effectués en vue de l'octroi de l'autorisation peuvent être pris en considération en Suisse. Il faut dans ce cas remettre à Swissmedic la même documentation scientifique ainsi que tous les rapports d'expertise correspondants et toutes les décisions rendues par les autorités étrangères. L'autorisation au sens de l'article 13 LPT est possible, sous réserve du respect des dispositions pertinentes, pour les préparations à base d'allergènes, tant pour le médicament de référence que pour les préparations parentes.

## **5.3 Autorisation simplifiée délivrée sur la base d'articles publiés dans la littérature scientifique**

Le requérant doit prouver au travers d'une bibliographie détaillée que les composants de la préparation à base d'allergènes :

- sont communément utilisés à des fins médicales, dans l'indication revendiquée et selon le mode d'application prévu et qu'ils
- ont une efficacité reconnue et présentent un degré acceptable de sécurité.

Il n'est possible de se référer qu'à de la littérature scientifique publiée. En d'autres termes, les données et études doivent être librement accessibles et provenir de sources reconnues par la communauté scientifique. Le requérant doit en outre prendre position sur la sélection des publications soumises et justifier que les données issues de la littérature sont transposables au médicament annoncé en vue de son autorisation. Dans cette prise de position, il lui est demandé de tenir compte de l'actualité et de la pertinence de la documentation soumise et de les évaluer. Enfin, tous les documents et résultats pertinents, favorables et défavorables, doivent être remis.

## **5.4 Autorisation simplifiée délivrée sur la base de la documentation d'un médicament de référence**

Les concepts de médicament de référence et de préparation parente renvoient au lien étroit qui existe entre deux préparations à base d'allergènes. Les allergènes contenus dans la préparation parente présentent en effet une parenté structurelle étroite avec ceux du médicament de référence ; quant aux matières premières, elles présentent des caractéristiques biologiques et physico-chimiques comparables (cf. aussi Groupes homologues au point 1.2.2).

L'autorisation pour une préparation parente n'est délivrée qu'au titulaire de l'autorisation du médicament de référence, ce qui assure que le responsable en matière de police sanitaire dispose aussi de tout le savoir-faire technique associé au médicament de référence. Le requérant peut déposer simultanément la demande d'autorisation pour le médicament de référence et pour les préparations parentes. Mais Swissmedic ne peut délivrer d'autorisation de mise sur le marché pour la préparation parente que lorsque la procédure d'autorisation dont faisait l'objet le médicament de référence a été clôturée par une décision entrée en force, ce qui signifie concrètement que la décision d'autorisation pour le médicament de référence et la préparation parente ne peut être prononcée dans un seul et même document. Les simplifications accordées pour les préparations parentes supposent que l'autorisation octroyée à un médicament de référence soit entrée en force.

Pour que des allergènes soient autorisés en tant que médicament de référence et préparations parentes, le requérant doit désigner au sein du groupe d'allergènes ayant une étroite parenté structurelle (cf. aussi groupes homologues à l'annexe I de la *Guideline on Allergen Products*:

*Production and Quality Issues*<sup>4</sup>) une préparation à base d'allergènes représentative pour servir de médicament de référence, les autres préparations à base d'allergènes devenant par conséquent des préparations parentes.

Les conditions suivantes doivent en outre être remplies :

- a) les extraits d'allergènes du médicament de médicament et de la préparation parente sont produits par le même fabricant ;
- b) le médicament de référence et la préparation parente sont produits par le même fabricant ;
- c) les procédés d'extraction et de fabrication du médicament de référence et de la préparation parente sont équivalents.

Exemple :

médicament de référence :	Bouleau
Préparations parentes :	1) Aulne 2) Noisetier 3) Mélange d'arbres à floraison précoce (bouleau, aulne, noisetier) <sup>5</sup>

Des données complètes sur l'efficacité clinique du médicament de référence étant exigées, le classement d'une préparation à base d'allergènes en tant que médicament de référence tient compte également en règle générale de l'importance clinique de l'allergie concernée. Concernant la documentation des préparations parentes, le requérant peut s'appuyer sur des données pertinentes du médicament de référence pour prouver la stabilité et pour les essais cliniques. Une préparation parente s'appuie toujours sur un seul et unique médicament de référence, celui-ci pouvant par contre avoir plusieurs préparations parentes.

Le fait de se référer aux données du médicament de référence induit une dépendance entre les préparations à base d'allergènes parentes d'un même groupe. Si le médicament de référence en vient à être supprimé ou si son titulaire d'AMM y renonce pour des raisons de sécurité d'emploi, Swissmedic engagera vraisemblablement à titre de mesure de surveillance du marché un réexamen lié à des raisons de sécurité pour toutes les préparations parentes de ce groupe. Et même si la renonciation à l'autorisation de mise sur le marché du médicament de référence est motivée par d'autres raisons, le titulaire de l'AMM doit garantir à Swissmedic qu'un médicament de référence faisant l'objet d'une documentation complète est associé aux préparations parentes dont il souhaite maintenir l'autorisation de mise sur le marché. Pour ce faire, il s'avère souvent judicieux que le titulaire de l'AMM désigne parmi ses préparations parentes autorisées un nouveau médicament de référence et qu'il constitue la documentation correspondante.

La qualité d'une préparation à base d'allergènes est largement dépendante de sa fabrication. Or les méthodes analytiques actuellement disponibles ne permettent pas de décrire de manière suffisamment exhaustive et de caractériser avec assez de précision les extraits d'allergènes et les préparations à base d'allergènes pour qu'il soit possible de se prononcer de manière définitive sur la comparabilité de deux extraits allergéniques ou préparations à base d'allergènes en se basant uniquement sur des essais analytiques. Pour obtenir une qualité comparable, il faut donc que les procédés d'extraction et de fabrication soient quasiment identiques. C'est pourquoi l'extraction et la fabrication du médicament de référence et des préparations parentes doivent être effectuées au même endroit et selon les mêmes procédés. En d'autres termes, les types de procédés d'extraction et de fabrication appliqués doivent être identiques. Ainsi, les allergènes issus de matières biologiques et destinés au médicament de référence et aux préparations parentes doivent être extraits de la même manière (p. ex. par extraction aqueuse) et les extraits allergéniques doivent se présenter sous une forme identique (p. ex. sous forme d'extrait allergénique glycérolé et chimiquement non modifié, d'extrait allergénique chimiquement modifié avec du glutardialdéhyde ou d'extrait allergénique lié par adsorption sur de l'hydroxyde d'aluminium). Enfin, le médicament de référence et les préparations

<sup>4</sup> [EMA/CHMP/BWP/304831/2007](http://emea.europa.eu/CHMP/BWP/304831/2007)

<sup>5</sup> Le bouleau, l'aulne et le noisetier appartiennent tous les trois à la famille des bétulacées (lat. *Betulaceae*) et donc au groupe homologue des pollens d'arbres de l'ordre des *Fagales*, de la famille des *Betulaceae* (art. 6, al. 3, let. a OAllerg).



parentes qui lui sont rattachées doivent se présenter sous la même forme pharmaceutique (p. ex. solution, suspension ou lyophilisat).

## 5.5 Information sur le médicament

### 5.5.1 Préparations à base d'allergènes destinées au diagnostic *in vivo*

Les préparations à base d'allergènes destinées au diagnostic *in vivo* ne sont utilisées que par des professionnels de santé. Par conséquent et en application de l'art. 14, al. 2 OEMéd ainsi que de l'art. 10, al. 1 OAllerg qui se base sur cette disposition, Swissmedic donne aux requérants la possibilité de remplacer l'information destinée aux patients par l'information professionnelle comme notice d'emballage (il est donc inutile de déposer une demande idoine auprès de Swissmedic).

Une information professionnelle commune peut par ailleurs être rédigée pour le médicament de référence et les préparations parentes qui lui sont liées (art. 10, al. 2 OAllerg).

Une information professionnelle commune peut, dans des cas justifiés, être rédigée pour des tests épicutanés ou des patch-tests d'un requérant (art. 10, al. 3 OAllerg).

### 5.5.2 Préparations à base d'allergènes destinées à l'ITS

Normalement, une information professionnelle est suffisante pour les préparations à base d'allergènes destinées à l'ITS. En présence de formes pharmaceutiques orales prises par le patient lui-même, une information destinée aux patients doit cependant être rédigée en sus. Pour autant que les conditions énoncées à l'art. 14, al. 2 OEMéd soient remplies, Swissmedic peut décider, sur demande expresse et au cas par cas, d'approuver la renonciation à une information destinée aux patients.

Compte tenu en outre de la parenté entre le médicament de référence et ses préparations parentes, le requérant peut rédiger une information professionnelle commune et une information destinée aux patients commune (art. 14 OAllerg).

## 6 Exigences relatives aux documents à fournir

### 6.1 Documents administratifs (module 1)

Les exigences formelles générales applicables aux documents de la demande ainsi que les exigences formelles relatives au module 1 et à la lettre d'accompagnement sont définies dans le Guide complémentaire *Exigences formelles HMV4* et le tableau correspondant intitulé *Liste des documents à soumettre*.

### 6.2 Documentation analytique, chimique et pharmaceutique (module 3)

#### 6.2.1 Généralités

Dans la monographie « Produits allergènes » de la Pharmacopée européenne, qui s'applique également en Suisse, des exigences qualitatives contraignantes pour les préparations à base d'allergènes sont énoncées, qui décrivent la qualité des préparations à base d'allergènes destinées au diagnostic *in vivo* et à l'ITS. N'entrent pas dans le champ d'application de cette monographie « Produits allergènes » les substances chimiques servant exclusivement au diagnostic d'une dermatite de contact (p. ex. tests épicutanés), les produits synthétisés chimiquement, les allergènes issus des biotechnologies (techniques de l'ADN recombinant) ainsi que les préparations fabriquées sur la base d'ordonnances individuelles (formule magistrale).

Le Comité des médicaments à usage humain (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) a énoncé dans le document *Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues*<sup>6</sup> des recommandations et principes concernant les exigences en matière de fabrication et de qualité des préparations à base d'allergènes. Ces exigences fondamentales sont considérées au plan international comme l'état actuel des connaissances scientifiques ; elles doivent donc être prises en compte en tant que telles par les requérants. Ce document prévoit cependant une particularité, en l'occurrence le concept des groupes homologues qu'il est possible de faire valoir en tant qu'élément simplificateur en cas d'étroite parenté démontrée entre des extraits allergéniques contenus dans différentes préparations à base d'allergènes. Ce concept est repris au travers des termes « médicament de référence » et « préparation parente » s'appliquant aux préparations à base

<sup>6</sup> [EMA/CHMP/BWP/304831/2007](http://emea.europa.eu/CHMP/BWP/304831/2007)

d'allergènes (art. 4 ss OAllerg). Les groupes homologues formés jusqu'à présent sont énumérés en détail à l'Annexe I de la directive européenne précitée. Ils permettent de voir pour quelles matières premières le lien entre le médicament de référence et la préparation parente est possible sans qu'il soit nécessaire de le justifier de manière exhaustive (p. ex. entre les pollens de *Betula verrucosa* [bouleau blanc] et les pollens de *Corylus avellana* [noisetier commun]) et à l'inverse, pour quelles matières premières ce lien possible doit être justifié de manière exhaustive (p. ex. entre les pollens de *Fagus sylvatica* [hêtre commun] et *Robinia pseudoacacia* [robinier faux-acacia]). À l'appui d'une justification et de données idoines, d'autres groupes peuvent être constitués, c'est-à-dire que de nouveaux candidats peuvent être introduits dans des groupes existants. L'Agence européenne des médicaments a prévu de mettre à jour régulièrement l'Annexe I de la *Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues* pour qu'elle soit toujours conforme à l'état le plus récent des connaissances scientifiques et techniques.

Il n'est pas possible de décrire la qualité des substances actives des préparations à base d'allergènes dans des *Drug Master Files* (DMF).

La preuve de la *Consistency* doit être apportée par des données obtenues sur au moins trois lots. Enfin, à l'intérieur des groupes homologues, il est suffisant d'apporter la preuve de la stabilité du médicament de référence.

### 6.2.2 Préparations à base d'allergènes destinées au diagnostic *in vivo*

La portée de la documentation sur la qualité est définie à l'art. 11 LPT<sup>h</sup> et à l'art. 3 OEMéd. Ces documents doivent être remis en intégralité pour un médicament de référence. Une préparation parente peut s'appuyer pour la preuve de la conservation sur les données de stabilité de son produit de référence, pour autant que le requérant puisse prouver que ces résultats s'appliquent par analogie à la préparation parente (art. 7 OAllerg).

Pour les patch-tests et tests épicutanés, Swissmedic exige au minimum des renseignements sur les allergènes utilisés, la matrice employée et sur la concentration à laquelle l'allergène correspondant est déposé sur la matrice. Il est également nécessaire de montrer l'homogénéité de la répartition des allergènes sur le support (matrice) et la stabilité de la préparation à base d'allergènes prête à l'emploi.

Pour ce qui est des autres diagnostics *in vivo*, c.-à-d. des tests intradermiques, prick-tests et tests de provocation, la portée de la caractérisation qualitative et quantitative des différents allergènes est déterminée à l'aune de l'état le plus récent des connaissances, des sérums et anticorps disponibles pour servir de réactifs pour des analyses et de la fréquence de l'allergie concernée.

### 6.2.3 Préparations à base d'allergènes destinées à l'ITS

La portée de la documentation sur la qualité est définie à l'art. 11 LPT<sup>h</sup> en relation avec l'art. 3 OEMéd. Ces documents doivent être remis en intégralité pour un médicament de référence. Une préparation parente peut s'appuyer pour la preuve de la conservation sur les données de stabilité de son médicament de référence, pour autant que le requérant puisse prouver que ces résultats s'appliquent par analogie à la préparation parente (art. 11 OAllerg).

## 6.3 Documentation toxicologique et non clinique (module 4)

La documentation sur les essais pharmacologiques et toxicologiques définie à l'art. 4 OEMéd peut être remise sous forme bibliographique, pour autant que la littérature scientifique publiée fournisse des preuves suffisantes (art. 12 OAllerg).

Le type et le contenu des documents exigés dépendent de la composition du médicament. Si les principes actifs et excipients sont suffisamment connus, car des études et données concernant leurs caractéristiques toxicologiques et pharmacologiques ont été publiées, il est possible de renoncer à de nouvelles investigations et d'envoyer une documentation bibliographique, pour autant que les preuves référencées dans la littérature scientifique publiée soient transposables à la préparation concernée.

Les préparations à base d'allergènes (qui contiennent en règle générale des principes actifs très répandus) ont un statut spécial, car leurs principes actifs, c'est-à-dire les allergènes, représentent un risque pour ceux qui y sont allergiques, mais pas pour les non-allergiques. Pour de nombreuses allergies, à l'instar de l'asthme, de la rhinite, du rhume des foins, de la dermatite atopique, etc., il

n'existe pas de modèles animaux adaptés. Par conséquent, si le rapport d'experts contient une justification convaincante, la portée des documents à fournir peut être restreinte.

## **6.4 Documentation clinique (module 5)**

### **6.4.1 Préparations à base d'allergènes destinées au diagnostic *in vivo***

La documentation sur les essais cliniques prévue à l'art. 5 OEMéd doit étayer les aspects pertinents pour le diagnostic *in vivo*. Les paramètres spécificité, sensibilité et pertinence clinique caractérisent l'efficacité des préparations à base d'allergènes destinées au diagnostic *in vivo*. L'art. 9 OAllerg ne confère donc pas de simplification supplémentaire, mais précise comment l'efficacité diagnostique doit être démontrée.

Quarante cliniques dermatologiques situées en Allemagne, en Autriche et en Suisse coopèrent dans le cadre du projet multicentrique IVDK (Informationsverbund Dermatologischer Kliniken) au niveau de l'enregistrement, de la documentation, de l'évaluation centralisée et de la publication de données récoltées lors du diagnostic des dermatites de contact allergiques. Pour sélectionner les tests épicutanés à effectuer, toutes les cliniques de l'IVDK appliquent les recommandations du Réseau allemand sur l'allergie de contact (DKG<sup>7</sup>). Celui-ci a élaboré des séries de tests épicutanés qui couvrent désormais plus de 250 allergènes et fixent aussi bien les concentrations que les supports qui conviennent pour les différents allergènes. La sécurité et l'efficacité des tests épicutanés décrits par le DKG sont reconnues, notamment par Swissmedic. Ainsi, si un requérant suit les recommandations du DKG relatives aux concentrations en allergènes et à la matrice, il ne lui est plus nécessaire de démontrer une nouvelle fois la sécurité et l'efficacité dans la documentation d'autorisation.

Pour les tests épicutanés, les prick-tests et les tests de provocation, il convient de montrer conformément à l'état le plus récent des connaissances scientifiques et en fonction de la fréquence de l'allergie à diagnostiquer la spécificité, la sensibilité, la pertinence clinique et la sécurité de la préparation à base d'allergènes, et ce en effectuant des essais cliniques ou à l'appui d'un nombre justifié de données d'application. La documentation peut s'appuyer sur les données d'un médicament de référence si le requérant est en mesure de prouver que les résultats s'appliquent par analogie à la préparation parente (art. 9, al. 3 OAllerg).

### **6.4.2 Préparations à base d'allergènes destinées à l'ITS**

L'ITS est utilisée depuis de nombreuses décennies pour traiter certaines maladies allergiques. Son principe repose sur l'injection ou l'administration par voie orale à un patient de doses généralement croissantes d'un allergène auquel il est allergique. Pour la réalisation des études cliniques servant à démontrer l'efficacité et la sécurité de nouvelles préparations à base d'allergènes dans le dosage prévu, il convient de se conformer aux directives de l'ICH correspondantes<sup>8</sup>.

Le comité compétent de l'Agence européenne des médicaments (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) a énoncé dans le document *Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases*<sup>9</sup> des recommandations et principes considérés au plan international comme l'état actuel des connaissances scientifiques ; ils doivent donc être pris en compte en tant que tels par les requérants.

Les études doivent être réalisées avec le médicament de référence prévu pour l'autorisation de mise sur le marché et cibler spécifiquement l'indication, le dosage, le mode d'application et la durée de traitement prévus. Les critères d'inclusion et d'exclusion des sujets participant aux études cliniques doivent en outre être clairement définis par des méthodes de mise en évidence spécifique, dans la perspective de la maladie allergique. Il convient par ailleurs de faire la distinction entre la maladie allergique saisonnière et perannuelle<sup>10</sup>. Il est également nécessaire de déterminer la co-médication pouvant être administrée et tous les traitements d'urgence prévus dans le cadre de ces études. Dans

<sup>7</sup> [DKG](#)

<sup>8</sup> [ICH](#)

<sup>9</sup> CHMP/EWP/18504/2006

<sup>10</sup> Perannuel = qui dure toute l'année

le cas de l'allergie saisonnière aux pollens, le nombre de pollens disséminés dans l'environnement doit être déterminé et consigné par écrit.

Concernant la stratégie et le design des études cliniques, il est normalement possible de renoncer à des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques standard. Les études principales doivent cependant inclure une recherche de dose (phase II) pour le schéma posologique envisagé et une étude de phase III. Celle-ci doit être suffisamment vaste et (généralement) contrôlée contre placebo afin de pouvoir montrer clairement l'efficacité de l'ITS. La durée des études de phase III est habituellement de 2 à 3 ans. Il convient en outre de prévoir des études comparatives par rapport à une préparation à base d'allergènes autorisée, par exemple pour les allergies aux venins d'insectes, le placebo ne pouvant être envisagé pour ces patients. Quant aux études réalisées chez les enfants, elles nécessitent une planification et une réalisation particulières. Enfin, l'indication envisagée pour l'autorisation, la posologie, le mode d'application, la durée du traitement ainsi que l'âge des patients doivent correspondre à ceux des études de phase III.

Les critères d'efficacité des études cliniques varient en fonction de la pathologie. Le critère d'efficacité primaire doit inclure le degré de gravité des symptômes. Les critères d'efficacité secondaires peuvent inclure des tests de provocation (p. ex. rhinomanométrie).

La sécurité de l'ITS doit être établie dans des études suffisamment vastes. Un rapport bénéfices-risques positif est déterminant dans la perspective de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché.

Enfin, la documentation sur les essais cliniques au sens de l'art. 5 OEMéd peut s'appuyer sur les données du médicament de référence, pour autant que le requérant puisse montrer que les résultats sont transposables à la préparation parente.