

Sommaire

1	Terminologie, définitions, abréviations	2
1.1	Terminologie, définitions	2
1.1.1	Médicaments vétérinaires dont les principes actifs sont connus (PAC).....	2
1.1.2	Médicament de référence pour un PAC.....	2
1.1.3	Exigences envers le médicament de comparaison	2
1.1.4	Comparabilité entre un médicament de comparaison étranger et le médicament de référence suisse (bridging pharmaceutique).....	2
1.1.5	Médicament testé	3
1.1.6	Équivalence pharmaceutique.....	3
1.1.7	Bioéquivalence	3
1.1.8	Biopharmaceutics Classification System (BCS).....	3
1.1.9	Biowaiver ou « dispense d'étude de bioéquivalence »	3
1.2	Abréviations.....	4
2	Introduction et objet.....	4
3	Champ d'application	4
4	Bases juridiques.....	4
5	Exigences générales	5
6	Exigences relatives aux dosages à étudier	5
7	Biowaiver basé sur le BCS et dispense d'études de bioéquivalence	5
8	Documentation	5
9	Exclusivité des données	7
10	Délais.....	7
11	Émoluments.....	7

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	01.01.2019	Mise en œuvre de l'OPT _{h4}	lac, dts

1 Terminologie, définitions, abréviations

1.1 Terminologie, définitions

1.1.1 Médicaments vétérinaires dont les principes actifs sont connus (PAC)

Sont considérés comme des « PAC » les médicaments vétérinaires qui contiennent un principe actif qui entre ou entrait déjà dans la composition d'un autre médicament vétérinaire autorisé par Swissmedic (art. 12, al. 1 OASMéd). La possibilité de se référer à une documentation complète relative à un médicament de référence, qui a été approuvée par Swissmedic, permet de déposer une demande simplifiée pour un PAC.

En conséquence, ne sont pas des PAC les médicaments vétérinaires autorisés à l'étranger de longue date (>10 ans) (aussi appelés principes actifs ayant un « well established use »), mais pour lesquels aucune autorisation n'a jamais été délivrée en Suisse.

1.1.2 Médicament de référence pour un PAC

Par « médicament de référence pour un PAC », on entend un médicament autorisé par Swissmedic sur la base d'une documentation complète (parties I-IV) qui lui est propre et qui contient le même principe actif que le médicament faisant l'objet de la demande d'autorisation. Le médicament de référence est désigné dans la documentation d'autorisation d'un PAC comme la référence pour la documentation des caractéristiques précliniques et cliniques (efficacité et sécurité).

Un requérant peut se référer aux résultats analytiques d'autres médicaments de référence si le médicament faisant l'objet de la demande porte sur une indication, une forme pharmaceutique, une espèce animale cible, un dosage, une recommandation posologique et/ou une voie d'administration qui n'a pas été autorisé(e) pour le médicament de référence primaire. Mais dans ce cas, les aspects innovants du médicament de référence supplémentaire auquel il est fait référence doivent avoir été autorisés sur la base d'une documentation complète.

1.1.3 Exigences envers le médicament de comparaison

Pour démontrer la transposabilité des résultats expérimentaux obtenus dans le cadre d'une étude, il est possible de procéder des deux manières suivantes :

- a) Le médicament de référence autorisé en Suisse est comparé directement au PAC annoncé ou
- b) Un médicament de comparaison étranger est utilisé, dont les caractéristiques qualitatives sont comparées à celles du médicament de référence suisse (bridging pharmaceutique).

1.1.4 Comparabilité entre un médicament de comparaison étranger et le médicament de référence suisse (bridging pharmaceutique)

Si un médicament acheté à l'étranger a été utilisé, il est nécessaire de remettre dans la partie 1 de la documentation les données relatives au médicament de comparaison étranger et de les mentionner dans la lettre d'accompagnement. Tous les critères de comparaison du médicament de comparaison étranger avec le médicament de référence suisse énumérés ci-après doivent être pris en compte, mis en regard dans un tableau et évalués.

Un médicament de comparaison acheté à l'étranger peut être utilisé en tant que tel si les critères visant à prouver la comparabilité avec le médicament de référence suisse sont remplis de manière cumulative :

- 1er Le médicament est autorisé dans un pays ayant institué un contrôle des médicaments comparable à celui de la Suisse au sens de l'article 13 LPT. Une liste à jour de ces pays est en ligne sur le site Internet de Swissmedic.
- 2e Raison sociale et adresse du titulaire de l'AMM du médicament étranger utilisé, dénomination du médicament, pays où il est autorisé et pays où il est acheté, fournisseur (adresse du grossiste ou de la pharmacie), numéro d'autorisation, numéro de lot, date de péremption et certificats d'analyses.
- 3e Si un médicament de comparaison étranger est utilisé dans une étude de bioéquivalence, la preuve doit être fournie de la comparabilité de la composition qualitative et quantitative en

principe actif et de la composition qualitative en excipients. Si le médicament original suisse et le médicament étranger présentent des différences au niveau de leurs compositions ou si les données n'excluent pas des différences entre eux, il faut démontrer que ces différences éventuelles n'influencent pas sur l'efficacité, la sécurité et la tolérance. Il est possible pour ce faire de se référer à la littérature scientifique.

- 4e Lorsque des formes pharmaceutiques solides ont été utilisées dans une étude de bioéquivalence, il convient d'évaluer les différences entre les formes pharmaceutiques utilisées (p. ex. comprimé, comprimé pelliculé, capsule). La dimension et le poids doivent par ailleurs être déterminés de même que la libération du principe actif dans le cas des médicaments à libération modifiée.
- 5e Enfin, pour déterminer la « similarité », il est nécessaire d'établir des profils de libération *in vitro* du principe actif à des conditions de pH différentes, comme le prévoit la *Guideline on the conduct of Bioequivalence Studies for veterinary medicinal products EMA/CVMP/016/00-Rev.2*.

1.1.5 Médicament testé

Le médicament testé est

- le médicament utilisé dans les études comparatives, qui est comparé au médicament de référence ou
- le principe actif utilisé dans le cadre des essais précliniques.

Le médicament faisant l'objet de la demande d'autorisation et le médicament testé ont les mêmes composition et spécification et sont fabriqués selon le même procédé. Toute différence entre le médicament testé et le médicament annoncé doit être décrite et évaluée.

1.1.6 Équivalence pharmaceutique

Des médicaments sont pharmaceutiquement équivalents lorsqu'ils contiennent la même masse molaire de la même substance active, dans la même forme pharmaceutiques et qu'ils sont administrés dans les mêmes conditions et par la même voie. L'équivalence pharmaceutique n'implique pas automatiquement la bioéquivalence, car des différences au niveau de la composition en excipients et/ou du procédé de fabrication ou d'autres paramètres peuvent avoir une influence.

1.1.7 Bioéquivalence

Deux médicaments contenant la même ou les mêmes substance(s) active(s) sont considérés après administration des mêmes doses molaires à l'espèce animale cible comme bioéquivalents si la vitesse d'absorption (C_{max} et t_{max}) et le niveau de disponibilité systémique (AUC) sont comparables. Les conditions à définir au cas par cas concernant le design de l'étude, les paramètres de mesure, les méthodes statistiques, les valeurs limites, etc. sont précisées dans le document suivant : *Guideline on the conduct of Bioequivalence Studies for veterinary medicinal products EMA/CVMP/016/00-Rev.2* et *VICH GL 52 Bioequivalence: blood level bioequivalence study*.

1.1.8 Biopharmaceutics Classification System (BCS)

Le système de classification biopharmaceutique (BCS) classe les substances médicamenteuses en fonction de leur solubilité dans des solutions aqueuses et de leur perméabilité intestinale. En sus de la libération *in vitro* du principe actif contenu dans le produit pharmaceutique, le BCS tient compte de trois facteurs importants qui déterminent les vitesses et le degré d'absorption des formes orales. Pour de plus amples détails, veuillez consulter le *WHO Prequalification Technical Report Series 937 – Annex 7 et Annex 8 ainsi que la Guideline on the conduct of Bioequivalence Studies for veterinary medicinal products EMA/CVMP/016/00-Rev.2 Appendix I*.

1.1.9 Biowaiver ou « dispense d'étude de bioéquivalence »

Pour autant que certaines conditions précises soient remplies, Swissmedic peut décider qu'il est possible de renoncer à une étude de bioéquivalence (to waive > dispenser, renoncer). La preuve de l'équivalence est dans ce cas apportée non pas par des tests de bioéquivalence *in vivo*, mais par d'autres investigations ou preuves (p. ex. études *in vitro*).

1.2 Abréviations

AUC	Area under the Curve (aire sous la courbe)
BCS	Biopharmaceutical Classification System
BPD	Bonnes pratiques de distribution
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
C _{max}	Concentration plasmatique maximale
CVMP	Committee for Veterinary Medicinal Products
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
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)
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)
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)
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PAC	Médicament contenant un principe actif connu
t _{max}	Temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products

2 Introduction et objet

Le présent guide complémentaire décrit les exigences applicables à la documentation qui doit être soumise avec une demande d'autorisation d'un médicament vétérinaire contenant un principe actif connu ou d'un médicament vétérinaire contenant une association de principes actifs connue. Pour l'examen des documents d'autorisation, Swissmedic se base sur la version en vigueur de la Pharmacopée, sur les directives (*Guidelines*) applicables du Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) européen et de l'International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH).

3 Champ d'application

Le guide complémentaire s'applique aux demandes d'autorisation simplifiée d'un médicament vétérinaire contenant un principe actif connu ou une association de principes actifs connue au sens de l'art. 14, al. 1, let. a LPT_h.

4 Bases juridiques

La procédure d'autorisation simplifiée pour des médicaments vétérinaires contenant un ou des principe(s) actif(s) connu(s) découle en particulier des bases juridiques suivantes (dispositions de lois et d'ordonnances) :

LPT_h

- Art. 10 Conditions liées à l'autorisation de mise sur le marché
- Art. 12 Autorisation d'un médicament très proche d'un médicament autorisé
- 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, médicaments dont les principes actifs sont connus (al. 1, let. a)

OMéd

- Art. 30 Durée de protection des préparations originales (art. 12 LPT_h)

OEMéd

- Art. 7 Documentation sur les essais analytiques, chimiques et pharmaceutiques
- Art. 8 Documentation sur l'innocuité
- Art. 9 Documentation sur l'innocuité et les résidus lors d'études sur des animaux de rente
- Art. 10 Admissibilité de substances pharmacologiquement actives et proposition de délais d'attente
- Art. 11 Documentation sur les études précliniques et les essais cliniques
- Art. 15 Information sur les médicaments à usage vétérinaire

OASMéd

- Art. 12 Principe
- Art. 13 Documentation sur les essais pharmacologiques et toxicologiques
- Art. 14 Preuve de la sécurité et de l'efficacité thérapeutique

5 Exigences générales

Un PAC peut avoir une indication nouvelle ou supplémentaire par rapport au médicament de référence. Sont également possibles des formes pharmaceutiques, dosages, recommandations posologiques, espèces animales cibles ou voies d'administration nouveaux ou supplémentaires.

Pour les nouveaux aspects encore non autorisés en Suisse, doivent en principe être remis les documents exigés dans le Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage vétérinaire HMV4*. Concernant les aspects connus, il est possible de se référer à la documentation du médicament de référence déjà autorisé, pour autant que la comparabilité de l'efficacité préclinique et clinique et de la sécurité soit montrée.

L'information sur le médicament d'un PAC doit être en grande partie identique à celle du médicament de référence. Tous les passages qui diffèrent de l'information du médicament de référence doivent être référencés. Il convient également de tenir compte de l'article 28 OMéd, selon lequel le titulaire de l'autorisation est tenu d'adapter l'information sur le médicament en fonction de l'état des connaissances techniques et scientifiques ainsi que des faits et résultats nouveaux. Ces modifications doivent faire l'objet du dépôt auprès de Swissmedic d'une demande de modifications soumises à approbation.

6 Exigences relatives aux dosages à étudier

Le(s) dosage(s) et les doses unitaires à étudier ainsi que les éventuelles conditions à remplir de manière cumulative pour obtenir un biowaiver sont décrits en détail dans la *Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products* EMA/CVMP/016/00-Rev.2.

7 Biowaiver basé sur le BCS et dispense d'études de bioéquivalence

Il est possible, sous certaines conditions, de renoncer à des études de bioéquivalence ou d'obtenir une autorisation en tant que biowaiver basé sur le BCS pour les formes pharmaceutiques orales à libération rapide. Swissmedic applique en la matière les exigences détaillées dans la *Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products* EMA/CVMP/016/00-Rev.2 (*chapitre 7 et Appendix I*).

8 Documentation

Partie I

Les exigences formelles générales applicables aux documents de la demande ainsi que les exigences formelles relatives à la partie 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 HMV4*.

Partie II

Partie II complète selon l'art. 7 OEMéd.

Partie III

- Récapitulation des données précliniques expérimentales et/ou bibliographiques sur la toxicologie, ainsi qu'une évaluation des risques. Il convient en particulier d'évaluer en sus, d'un point de vue critique, la possible pertinence pour la sécurité de l'utilisation de formes de sels et d'excipients nouveaux ou autres que ceux de la préparation originale/du médicament de référence. Par ailleurs, il est nécessaire d'évaluer la toxicité d'impuretés nouvelles ou hors spécifications par rapport à la préparation originale/du médicament de référence et, le cas échéant, d'effectuer des essais toxicologiques (p. ex. essais de mutagénèse et de cytotoxicité).
- User Safety (p. ex. en cas d'annonce d'un dosage supérieur à celui du médicament de référence).
- L'Environmental Risk Assessment (ERA) Report est nécessaire lorsqu'il faut s'attendre à ce que la mise sur le marché du médicament entraîne des nuisances importantes pour l'environnement.
- L'innocuité des résidus doit être documentée conformément aux directives de l'EMA, avec indication et description des méthodes analytiques appliquées et des animaux utilisés pour les tests (espèce, souche, sexe, âge, poids, etc.), du principe actif (nom, n° de code, n° de lot, qualité, etc.), des conditions expérimentales (p. ex. conditions dans lesquelles les animaux sont nourris et détenus) et des résultats. Les études doivent nous être remises sous forme de rapports datés et signés émanant des centres de recherche où elles ont été effectuées. Il est par ailleurs nécessaire d'indiquer les concentrations maximales en résidus présents dans les denrées alimentaires d'origine animale fixées pour le(s) principe(s) actif(s) contenu(s) dans le médicament. Quant à l'adéquation du délai d'attente proposé, elle doit être prouvée.

Partie IV

Il convient de prouver pour les PAC que les résultats relatifs à l'efficacité préclinique et clinique, à la sécurité et à la tolérance dans toutes les espèces animales cibles qui ont permis la délivrance de l'autorisation au médicament de référence sont transposables avec une probabilité suffisante au médicament annoncé.

Le type, la portée et la fiabilité scientifique des preuves exigées dépendent aussi bien de la forme pharmaceutique que de la voie d'administration, du type de principe actif concerné (selon ses propriétés physico-chimiques et pharmacologiques) que de la ou des indication(s) et des espèces animales cibles revendiquées. Les preuves de la transposabilité présentées par le requérant doivent être évaluées de manière synthétique dans une prise de position et être scientifiquement justifiées.

Pour ce faire, il est possible de présenter les preuves suivantes, qui peuvent être associées dans le cadre de la demande :

- Preuve de la comparabilité pharmacocinétique
- Preuve de la comparabilité pharmacodynamique
- Preuve de la comparabilité thérapeutique issue d'études portant sur l'efficacité/la sécurité clinique
- Preuve qu'au vu des propriétés particulières du médicament et du principe actif, il est possible de renoncer à une preuve *in vivo* de la transposabilité, pour autant qu'une biodisponibilité comparable semble probable au vu de données *in vitro* probantes (p. ex. biowaiver basé sur le BCS). Pour de plus amples détails sur les exigences, nous vous renvoyons à la *Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products EMA/CVMP/016/00-Rev.2*.

La transférabilité peut dans certains cas être admise sans autre preuve, p. ex. lorsque le médicament annoncé et le médicament de référence sont tous les deux une solution injectable aqueuse du même principe actif, à la même concentration et sans autre excipient. Vous trouverez d'autres exemples dans lesquels il n'est pas nécessaire de fournir une telle preuve dans la *Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products EMA/CVMP/016/00-Rev.2*.

Selon le médicament vétérinaire concerné, d'autres facteurs tels que la palatabilité et l'observance (compliance) du traitement par le détenteur d'animaux doivent être étudiés.

9 Exclusivité des données

Pour les demandes d'autorisation de médicaments novateurs contenant des principes actifs connus (PAC avec innovation), une exclusivité des données peut être accordée. Les exigences correspondantes sont décrites dans le Guide complémentaire *Exclusivité des données HMV4*. Faute de consentement du titulaire de l'autorisation au référencement des documents bénéficiant de l'exclusivité des données, une demande d'autorisation pour un médicament très proche, fondée sur des données protégées, peut être déposée au plus tôt deux ans avant l'échéance de la durée de protection (art. 12, al. 2 LPTh). Swissmedic n'entre pas en matière pour les demandes présentées avant cette date (art. 30, al. 6 OMéd).

10 Délais

Les délais sont fixés par le Guide complémentaire *Délais applicables aux demandes d'autorisation HMV4*.

11 Émoluments

Les émoluments s'appliquent en vertu de l'*ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 14 septembre 2018 sur ses émoluments (OE-Swissmedic) (RS 812.214.5)*.