

Aide-mémoire Exigences relatives aux documents d'autorisation pour les procédés d'inactivation des agents pathogènes

Numéro d'identification : BW320_00_947
Version : 1.0
Date de validité : 21.04.2023

Sommaire

| | | |
|----------|---|----------|
| 1 | Terminologie, définitions, abréviations | 2 |
| 2 | Introduction | 3 |
| 3 | Objet | 3 |
| 4 | Champ d'application / bases légales | 3 |
| 5 | Documents connexes | 4 |
| 6 | Description | 4 |
| 6.1 | Exigences générales relatives aux documents joints aux demandes | 4 |
| 6.2 | Exigences relatives au module 1 | 5 |
| 6.3 | Exigences relatives au module 2 | 7 |
| 6.4 | Exigences relatives au module 3 | 8 |
| 6.4.1 | Substance active | 8 |
| 6.4.2 | Produit fini | 10 |
| 6.5 | Exigences relatives au module 4 | 12 |
| 6.6 | Exigences relatives au module 5 | 13 |

1 Terminologie, définitions, abréviations

| | |
|---|--|
| Procédé d'inactivation des agents pathogènes | Procédé de traitement de sang ou de produits sanguins labiles visant l'inactivation ou l'élimination de certains agents pathogènes |
| Substance active | Substance qui exerce l'activité pharmacologique. Dans le cas présent, la substance qui inactive les agents pathogènes dans le sang ou le produit sanguin labile, par exemple par interaction avec leur ADN |
| Set pour l'inactivation des agents pathogènes (set) | Système de poches, y compris la substance active conditionnée ayant subi une stérilisation finale (p. ex. solution) et d'autres composants tels que poche pour l'irradiation du produit sanguin, poche pour le stockage du produit traité, du filtre, du système de tubulure, etc. Les sets sont classés dans la catégorie des dispositifs médicaux. S'ils sont utilisés, les appareils tels que l'appareil d'irradiation, y compris la qualification et le manuel, font également partie du système d'inactivation des agents pathogènes |
| Produit fini | Sang ou produit sanguin traité avec le procédé d'inactivation des agents pathogènes (p. ex. concentrés plaquettaire ou plasma) |
| Forme galénique | Il faut entendre par là les formes galéniques sous lesquelles la substance active ou le produit sanguin est formulé(e) après l'inactivation des agents pathogènes, p. ex. produits sanguins traités sous forme de suspension cellulaire ou de solution pour perfusion |
| Matière première | Matières d'origine synthétique ou biologique, à partir desquelles la substance active ou sa formulation finale est fabriquée ; sang ou produit sanguin labile à traiter avec le procédé |
| Excipients | Substances qui se retrouvent dans le produit fini, mais dont le mécanisme d'action n'est pas le mécanisme d'action primaire du produit |

| | |
|--------|---|
| | dans son ensemble (p. ex. solutions additives, stabilisateurs, fraction plasmatique du concentré plaquettaire, agent anticoagulant, etc.) |
| (e)CTD | (electronic) Common Technical Document ¹ |
| LPTH | Loi sur les produits thérapeutiques (RS 812.21) |
| OMéd | Ordonnance sur les médicaments (RS 812.212.21) |
| PSUR | Periodic Safety Update Report |
| SmPC | Summary of Product Characteristics (résumé des caractéristiques du produit) |
| IFU | Information for User (« manuel » d'utilisation) |
| IPR | Information professionnelle |

2 Introduction

Exigences relatives aux documents d'autorisation pour les procédés d'inactivation des agents pathogènes.

3 Objet

Le présent aide-mémoire a pour objectif d'expliquer les exigences relatives aux documents à fournir lors de la soumission d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un procédé d'inactivation ou d'élimination des agents pathogènes. Ces recommandations sont adaptées en permanence en fonction de l'expérience acquise dans la pratique.

4 Champ d'application / bases légales

L'art. 31, al. 1 de l'ordonnance sur les médicaments (OMéd) dispose que les procédés de traitement de sang ou de produits sanguins labiles visant l'inactivation ou l'élimination de certains agents pathogènes ne peuvent être mis sur le marché ou utilisés en Suisse que s'ils ont été autorisés par Swissmedic. Swissmedic délivre l'autorisation si le requérant démontre que le procédé inactive ou élimine les agents pathogènes et que ni l'efficacité, ni la sécurité, ni la qualité du produit n'en sont affectées (art. 31, al. 2 OMéd). Toute modification apportée au procédé doit au préalable également être soumise à Swissmedic pour approbation ou lui être notifiée (modifications de type 1.A). L'OMéd (art. 34) dispose en outre que les dispositions relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments prêts à l'emploi s'appliquent par analogie à l'autorisation des procédés visés aux art. 31 à 33 OMéd. Les particularités de l'autorisation des procédés d'inactivation des agents pathogènes imposent certaines exigences/adaptations.

¹ Voir « Volume 2B, Notice to Applicants, Presentation and format of the dossier, Common Technical Document (CTD) » de la Commission européenne

5 Documents connexes

- Formulaire I-320.AA.02-A01 Demande d'autorisation de mise sur le marché Inactivation des agents pathogènes
- Formulaire I-320.AA.02-A03 Demande Déclaration complète Inactivation des agents pathogènes
- Formulaire I-320.AA.02-A02 Demande Renseignements concernant les fabricants Inactivation des agents pathogènes
- ZL000_00_031f_FO Formulaire Produits d'origine animale ou humaine HMV4 :
- ZL000_00_036f_WL Guide complémentaire Conformité aux BPF des fabricants étrangers HMV4.
- ZL000_00_030f_FO Formulaire Statut des demandes d'autorisation déposées à l'étranger HMV4 :
- ZL000_00_028f_FO Formulaire Attestation substances issues d'OGM HMV4
- ZL000_00_035f_FO Formulaire DMF HMV4
- ZL000_00_027f_WL Guide complémentaire Information sur le médicament pour les médicaments à usage humain HMV4

6 Description

6.1 Exigences générales relatives aux documents joints aux demandes

La documentation doit être soumise soit sur papier avec copie eDok, soit au format eCTD. Pour plus d'informations concernant les exigences et les formats, veuillez-vous référer à notre site Internet <https://www.swissmedic.ch>.

Le module 1 de la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un procédé d'inactivation ou d'élimination des agents pathogènes doit être soumis dans une langue officielle suisse. Les modules 2 à 5 peuvent être rédigés en anglais. Toute renonciation à la soumission de certaines parties ou de certains chapitres selon le CTD doit être dûment justifiée.

Les documents doivent être soumis de préférence via le portail Swissmedic ou envoyés à l'adresse suivante :

Swissmedic
 Institut suisse des produits thérapeutiques
 Division Services d'inspection et autorisations
 Case Manager, section Transplants
 Hallerstrasse 7
 3012 Berne

6.2 Exigences relatives au module 1

Les formulaires sont tous disponibles sur notre site Internet, à la rubrique Services et listes > Documents et formulaires > Transplants standardisés.

Lettre d'accompagnement

Cette lettre doit comporter au minimum les informations suivantes :

- Nom du procédé avec toutes les informations requises, si d'autres dénominations sont encore utilisées dans la documentation (autres noms de la préparation, code de développement, etc.)
- Dénomination de la substance active
- Dénomination de l'appareil
- Dosage, forme galénique, mode d'administration et conditionnement du produit fini et de la substance active
- Résumé des propriétés du produit et du set
- Liste des documents généraux ainsi que de la documentation soumise (le cas échéant, nombre de classeurs ou chemises par module)
- Formulaire I-320.AA.02-A01 Demande d'autorisation de mise sur le marché Inactivation des agents pathogènes
- Formulaire I-320.AA.02-A03 Demande Déclaration complète Inactivation des agents pathogènes

Données qualitatives et quantitatives concernant la composition du produit :

- La composition du produit doit être exprimée en unités de poids ou de volume (mg/ml), en unités biologiques (nombre de cellules) par unité d'emballage (p. ex. poche) ou en mg/ml.

ZL000_00_031f_FO Formulaire Produits d'origine animale ou humaine HMV4 :

- Les données figurant sur le formulaire doivent concorder avec celles du module 3 (qualité) du dossier.

Formulaire I-320.AA.02-A02 Demande Renseignements concernant les fabricants Inactivation des agents pathogènes :

- Indication de l'adresse et du type d'activité pour les différents fabricants (fabricants à façon compris) ou sites (substances actives, transformation, emballage, contrôle de la qualité et libération des lots) en Suisse et à l'étranger.

Autorisations de fabrication / certificat BPF :

- Étant donné que les sets pour l'inactivation des agents pathogènes sont généralement classés dans la catégorie des dispositifs médicaux, le certificat CE et le résumé du rapport d'évaluation doivent être soumis à l'organe d'évaluation de la conformité compétent. Si le procédé est composé d'un appareil (p. ex. appareil d'irradiation) et/ou d'un logiciel spécifique, les justificatifs de certification et les manuels d'utilisation correspondants doivent être soumis.
- Pour les entreprises étrangères participant à la fabrication et/ou à la distribution du produit fini, un certificat BPF ou une autorisation de fabrication doit être fourni(e). Les documents à fournir sont précisés dans un guide complémentaire distinct, qui est disponible sur notre site Internet, à la rubrique Médicaments à usage humain > Autorisations d'exploitation > Autorisations d'exploitation > Aide-mémoire > ZL000_00_036f_WL Guide complémentaire Conformité aux BPF des fabricants étrangers HMV4.

ZL000_00_030f_FO Formulaire Statut des demandes d'autorisation déposées à l'étranger HMV4 :

- Indiquer si la demande d'autorisation a déjà été déposée, approuvée, suspendue ou révoquée dans un autre pays.

ZL000_00_028f_FO Formulaire Attestation substances issues d'OGM HMV4

ZL000_00_035f_FO Formulaire DMF HMV4

Informations sur les experts

- Un C. V. signé de tous les experts ayant participé à la constitution du CTD doit être joint soit dans le module 1.4, soit dans le module 2, au niveau des résumés.

Système d'hémovigilance / gestion des risques

- Les informations sur le système d'hémovigilance et de gestion des risques doivent être soumises dans le module 1.8 (voir aussi Exigences relatives au module 5).

Textes de l'information sur le médicament / IPR / SmPC

Les exigences de l'ordonnance suisse sur les exigences relatives aux médicaments (OEMéd), annexes 1, 4 et 5² quant au contenu de l'étiquetage doivent être respectées.

Les exigences générales détaillées concernant l'IPR sont décrites dans les explications générales ZL000_00_027f_WL Guide complémentaire Information sur le médicament pour les médicaments à usage humain HMV4. Celles-ci sont disponibles sur notre site Internet, à la rubrique Médicaments à usage humain > Documents et formulaires > Médicaments à usage humain OPTH4 > Information sur le médicament pour les médicaments à usage humain et emballage OPTH4. Les informations sur les médicaments doivent contenir les références aux textes correspondants dans les modules 2, 3, 4 et 5.

L'IPR doit être soumise en plus sous la forme d'un fichier Word. Une IPR standardisée doit être rédigée pour les professionnels et les personnes exerçant une profession médicale. Les projets doivent être soumis avec la demande d'autorisation.

Si le procédé a déjà été autorisé dans d'autres pays, les textes de l'information sur le médicament approuvé par les autorités compétentes doivent être joints (s'ils n'existent pas en français, allemand, italien ou anglais, ils doivent être traduits). Les éventuels projets de SmPC disponibles doivent également être soumis.

IFU (« manuel » d'utilisation)

L'information ou le manuel d'utilisation doit être soumis(e) avec la demande d'autorisation, soit sous la forme d'un fichier Word, soit sous la forme d'un fichier PDF, pour chaque set revendiqué ainsi que pour l'utilisation de l'instrument d'irradiation. Si le procédé a été autorisé dans d'autres pays, les IFU approuvées par les autorités compétentes doivent être jointes et, le cas échéant, être traduites en français, allemand, italien ou anglais.

² RS 812.212.22 : Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments, annexes 1, 4 et 5

Éléments d'emballage

Les éléments d'emballage doivent être soumis en plus sous la forme d'un fichier Word. Tous les projets de textes qui devront figurer sur les éléments d'emballage (emballage primaire, secondaire et/ou tertiaire) doivent être joints à la demande d'autorisation.

6.3 Exigences relatives au module 2

Le module 2 sert d'introduction générale concernant le procédé d'inactivation des agents pathogènes. Il doit contenir un aperçu du procédé, du produit, de son indication, de sa forme galénique et de son mode d'action ainsi qu'un résumé des documents relatifs à la qualité, aux données précliniques et aux données cliniques. Lors de la soumission du CTD sur papier, une table des matières générale (module 2.1) doit être fournie sous forme de document distinct suffisamment détaillé, avec indication des numéros de page et des volumes. En cas de soumission par voie électronique, une table des matières générale correspondante doit être fournie, si possible avec les liens correspondants vers les chapitres. Cela est également possible sous forme d'annexe à la lettre d'accompagnement.

Les résumés (2.3 à 2.7) doivent être suffisamment référencés par rapport à la documentation correspondante (modules 3-5), avec indication des numéros de page et des volumes. En cas de soumission par voie électronique, les liens correspondants doivent être fournis.

Partie Qualité (module 2.3) :

- Le module 2.3 doit contenir un résumé bref mais critique rédigé par un expert.
- Le résumé critique doit fournir au Reviewer un aperçu de toutes les parties du module 3. Il doit avant tout discuter des aspects critiques et faire référence aux données pertinentes qui sont soumises dans le module 3.

Partie Données précliniques (modules 2.4 et 2.6) :

- Le module 2.4 doit contenir un résumé bref mais critique, rédigé par un expert, concernant les chapitres Pharmacodynamie, Pharmacocinétique et Toxicologie (30 pages max.). Le raisonnement scientifique concernant l'examen préclinique requis, les modèles animaux utilisés et le choix des études réalisées doit être justifié ; tous les points pertinents pour la sécurité doivent être présentés et discutés. Les études non réalisées (voir module 4) doivent être justifiées dans le résumé. Une évaluation des risques concernant l'utilisation du procédé doit en outre être effectuée. Il convient de renvoyer aux données précliniques pertinentes qui sont soumises avec le module 3 (p. ex. études sur l'activité biologique). Le module 2.6 doit contenir un résumé détaillé de toutes les études réalisées (pharmacodynamie, pharmacocinétique et toxicologie). Celui-ci doit être complété par un tableau récapitulatif faisant obligatoirement apparaître le statut en matière de BPL.

Partie Données cliniques (modules 2.5 et 2.7) :

- Le module 2.5 doit contenir un résumé critique des informations sur le développement clinique avec les principaux résultats cliniques.
- Une évaluation du rapport bénéfice/risque basée sur des expériences non cliniques et cliniques compte tenu de tous les risques possibles doit être présentée, et ce également par comparaison avec des produits similaires.
- Cela comprend une analyse critique du design et des résultats des études cliniques sur lesquels s'appuie l'utilisation clinique prévue du procédé ainsi qu'une analyse des restrictions qui en découlent concernant le groupe témoin, la population de patients, les critères d'évaluation et les traitements concomitants pendant les études, etc.
- L'« Overview of Safety » a notamment pour objet de présenter une discussion de la sécurité à long terme et des mesures prévues afin de pouvoir réduire les éventuels effets indésirables.

- Le module 2.7 doit contenir un résumé détaillé de toutes les études cliniques effectuées. Il doit être complété par un tableau récapitulatif. Le « Summary of Clinical Safety » doit notamment également contenir des données recueillies après la commercialisation (si disponibles).

6.4 Exigences relatives au module 3

L'accent de l'assurance-qualité pour le procédé porte sur une fabrication bien documentée et irréprochable et sur le contrôle de la qualité des sets d'inactivation des agents pathogènes ainsi que des procédés d'inactivation des agents pathogènes reproductibles et validés pour les produits sanguins (p. ex. plasma ou concentrés plaquettaires).

6.4.1 Substance active

Informations générales :

- Une substance active est une substance qui inactive les agents pathogènes. La formulation finale, y compris les informations détaillées concernant l'intégralité du système de poches, peut également être décrite dans cette section.
- L'ensemble des matières premières et composants utilisés pour la fabrication de la formulation de la substance active ainsi que tous les excipients doivent être documentés.
- Pour la substance active, il convient de soumettre un DMF (partie open et closed) ou, s'il est disponible, un CEP actuel.
- Tous les dispositifs médicaux, en tant que composants d'un système de poches, ou biomatériaux et excipients (le cas échéant) doivent être énumérés et, dans la mesure du possible, référencés (informations relatives au marquage CE ou renvoi à une pharmacopée).
- Tous les procédés de fabrication et de contrôle doivent être documentés, en particulier les étapes critiques pour la fabrication. Le stockage intermédiaire et définitif doit en outre être décrit.

Fabrication (substance active) :

- Adresse complète de toutes les entreprises impliquées dans la fabrication (p. ex. matière première et éléments du système de poches, étapes de fabrication, conditionnement, livraison, contrôle, emballage, etc.), y compris les preuves de qualité disponibles.
- Description détaillée du procédé de fabrication (diagramme de toutes les étapes de fabrication, y compris les produits intermédiaires [produits en vrac, p. ex.] et ceux qui sont introduits) ainsi qu'une liste des contrôles, spécifications comprises, effectués après les différentes étapes de fabrication. Les méthodes analytiques utilisées pour les contrôles de processus doivent être décrites en détail.
- Description de la substance active.
- Reproductibilité.
- Description des locaux de fabrication.
- Identification des étapes de fabrication critiques.
- Description de tous les composants et excipients utilisés lors de la fabrication de la substance active et des produits intermédiaires.
- Description de tous les outils ou matières utilisés lors de la fabrication de la substance active et des produits intermédiaires.
- Description des études de validation et/ou d'évaluation (plans d'étude, résultats, analyses) ainsi que sélection d'étapes de contrôle critiques et limites définies pour les étapes de fabrication critiques, p. ex. :
 - Processus de stérilisation, rapports de validation détaillés, y compris l'analyse de la stabilité de la substance active ;
 - Conditionnement des produits en vrac et étiquetage ;
 - Composition du set de poches ;
 - Informations relatives aux processus de stérilisation utilisés pour les composants en plastique.
- Pour les éléments en plastique, un résumé complet des études de biocompatibilité doit être fourni (conformément aux exigences de la norme ISO 10993), y compris les études « Leachables and

Extractables ». Si l'irradiation fait partie de l'inactivation des agents pathogènes, il convient de prendre de telles conditions en compte pour les études avec poche d'irradiation et de soumettre des rapports d'évaluation des conséquences de l'étape d'irradiation sur la solution de substance active.

- Durée de conservation des composants du set (p. ex. études sur le vieillissement des matières plastiques).
- Durée de conservation de la solution de substance active en vrac (temps de conservation).
- Résumé des changements de fabrication et de matière au cours du développement et conclusions qui en ont été tirées ; si des études précliniques et cliniques ont été réalisées avec de tels prédécesseurs, il convient d'expliquer pourquoi les résultats obtenus n'ont pas été influencés par le changement.

Description :

- Description des versions du set d'inactivation des agents pathogènes, p. ex. sets pour l'inactivation de différents volumes de produit sanguin, sets avec plusieurs poches de stockage, le cas échéant.
- Dispositifs médicaux utilisés (preuves de certification).
- Taille de lot lors de la fabrication (taille de lot lors du conditionnement de la substance active, stérilisation, etc.).
- Exigences spécifiques relatives aux matières d'origine humaine et d'origine non humaine (si utilisées dans le processus).
- Spécifications, méthodes analytiques, qualifications et validations effectuées.
- Certificats d'analyse de substances de référence utilisées.

Contrôle de la qualité :

- Résumé des tests, méthodes d'analyse et spécifications pour la substance active et, le cas échéant, pour le set d'inactivation des agents pathogènes.
- Contrôles concernant les dispositifs médicaux ou les biomatériaux (certificat du dispositif médical).
- Description et validation des méthodes d'analyse.
- Preuves et limites de spécifications des résidus de substances de fabrication dans le produit fini.
- Description et mise en évidence de produits de dégradation dans la substance active.
- Description et mise en évidence de sous-produits se formant ou pouvant se former dans la substance active pendant la phase d'irradiation (si celle-ci est réalisée dans le cadre de l'inactivation).
- Si cela est pertinent, description et mise en évidence de « leachables » issus du matériau de poche.

Stockage et transport :

- Description de l'emballage pour la substance active, description détaillée du set, y compris l'emballage (primaire, secondaire et tertiaire).
- Conditions de stockage et de transport du set d'inactivation des agents pathogènes et validation correspondante du transport.
- Étiquetage du set d'inactivation et de ses différents éléments, p. ex. poche contenant la substance active, poche de stockage, et ce pour toutes les versions du set revendiquées ; les modèles d'étiquette doivent être joints.

Stabilité :

- Résumé des études de stabilité, conclusions ainsi que protocoles de stabilité utilisés.
- Résultats des études de stabilité, y compris les procédés analytiques utilisés ainsi que leurs spécifications et validations.
- Données de stabilité, méthodes analytiques utilisées et rapports de validation.
- Stabilité du set d'inactivation des agents pathogènes, études sur le vieillissement des pièces en plastique et stabilité de la substance active, sachant que cette dernière est déterminante.
- Études de photostabilité pour la substance active et analyses concernant la stabilité/dégradation de la substance active après l'étape d'irradiation.

6.4.2 Produit fini

Produits sanguins traités avec le procédé d'inactivation des agents pathogènes (p. ex. concentrés plaquettaires ou plasma).

Description et résumé :

- Composition qualitative et quantitative du produit sanguin après l'inactivation des agents pathogènes (p. ex. y compris indications quant à la solution additive, la solution anticoagulante, la fraction plasmatique, etc.) avec renvoi aux lignes directrices nationales ou européennes en vigueur (le cas échéant).
- Description détaillée du set d'inactivation des agents pathogènes (ou de plusieurs versions du set) ou renvoi, si de telles informations sont indiquées dans une autre section.
- Composition de la ou des formulations utilisées pour les essais cliniques (comprenant p. ex. le type d'additifs, la fraction plasmatique dans les concentrés plaquettaires) et indications concernant les sets d'inactivation des agents pathogènes utilisés pour les essais cliniques, si ceux-ci diffèrent du produit fini et du set revendiqué.
- Données relatives au choix de toutes les méthodes d'analyse pertinentes et d'autres documents.
- Description des appareils requis pour l'inactivation des agents pathogènes (p. ex. appareil d'irradiation, y compris logiciel).
- Étiquetage du produit fini sur la poche (ou les poches) de stockage.
- Traçabilité du produit fini.

Développement pharmaceutique du produit :

Justification pour :

- la composition du produit fini ;
- le récipient primaire et, le cas échéant, le récipient secondaire.

Méthode de fabrication du produit fini (procédé d'inactivation des agents pathogènes) :

- Description du procédé d'inactivation des agents pathogènes avec organigramme.
- Données relatives aux contrôles du produit fini (spécifications, méthodes d'analyse, fréquence de contrôle).
- Le cas échéant, données relatives aux contrôles en cours de fabrication (spécifications et méthodes d'analyse ou contrôle de l'étape d'irradiation).
- Évaluation des risques des différentes étapes (le cas échéant, plan de validation / rapport de validation correspondant).
- Données relatives à la matière première (p. ex. concentré plaquettaire ou plasma), y compris les spécifications, les « guardbands » (avec renvoi aux lignes directrices correspondantes) ; les autres composants de la matière première doivent être clairement définis (p. ex. type de solution additive, anticoagulant, fraction plasmatique, etc.).
- Validation et qualification du procédé d'inactivation des agents pathogènes, y compris la qualification de l'appareil d'irradiation

- La validation de l'inactivation des agents pathogènes doit être réalisée pour tous les paramètres de spécification de la matière première (guardbands et autres composants, donneurs individuels vs produits groupés, etc.).
- La validation de l'inactivation des agents pathogènes doit être réalisée pour tous les sets revendiqués ou pour toutes les versions d'un set revendiquées ; sinon, une éventuelle extrapolation à d'autres sets doit être justifiée de manière claire.
- La validation de l'inactivation des agents pathogènes doit être réalisée pour tous les paramètres du procédé (paramètres d'irradiation, temps d'incubation, différents volumes ou concentrations de composants sanguins, temps de stockage avant/après traitement, etc.).
- Les résidus de substance active et de sous-produits de la substance active dans les produits sanguins traités doivent être mis en évidence pendant la validation, et leur innocuité pour l'activité biologique du produit fini doit être démontrée.

Pendant la validation, il faut montrer clairement : d'une part, l'innocuité de l'inactivation des agents pathogènes pour l'activité biologique du produit fini, d'autre part, l'efficacité de l'inactivation dans toutes les conditions revendiquées face aux agents pathogènes.

Contrôles relatifs à d'autres composants que la ou les substances actives :

- Les autres composants du produit fini doivent être définis.
- Les solutions additives et anticoagulantes doivent être définies avec précision.

Contrôles du produit fini :

- Spécification conformément aux lignes directrices nationales ou européennes en vigueur.
- Description et validation des procédés de contrôle analytiques qui ont été utilisés pendant la validation du procédé en plus de l'analyse des propriétés du produit (p. ex. pour l'activité biologique des concentrés plaquettaire ou les dosages de fibrine/fibrinogène pour les produits plasmatiques).
- Énumération ou résumé des résultats de toutes les validations, discussion et conclusions comprises.

Stockage, transport et traçabilité :

- Description de l'emballage des produits finis, étiquetage et description précise de tous les éléments contenus dans l'emballage, en particulier de ceux qui sont utilisés pour l'administration (normalement, poches de stockage contenues dans le set d'inactivation des agents pathogènes).
- Conditions de stockage du produit fini conformément aux lignes directrices en vigueur (durée et température autorisées, conditions après l'ouverture du récipient).
- Conditions de transport et validation du transport.

Stabilité :

- Résumé des études de stabilité et conclusions.
- Données de stabilité.
- Conditions de stabilité des produits sanguins traités avec le procédé d'inactivation des agents pathogènes.
- Le cas échéant, la photosensibilité doit être abordée.

Annexes au module 3 :

- Informations (p. ex. certificats d'innocuité, processus de nettoyage et de décontamination, résultats d'études sur la sécurité virale des matériaux biologiques) relatives à la prévention / au contrôle de substances contaminées non virales (p. ex. bactéries, mycoplasmes) et/ou virales.
- Informations relatives aux dispositifs médicaux utilisés (les parties du « Device Design Dossier » pertinentes pour l'examen peuvent p. ex. être jointes).

6.5 Exigences relatives au module 4

En principe, les données relatives aux sections Pharmacodynamie, Pharmacologie de sécurité, Pharmacocinétique et Toxicologie doivent être soumises. Les études concernant la pharmacologie de sécurité et la toxicologie doivent être réalisées dans le respect des BPL. Tous les écarts par rapport aux tests précliniques standard mentionnés ci-dessus doivent être justifiés. L'examen préclinique comprend non seulement les composants de substance active, mais aussi les excipients critiques et les impuretés liées à la fabrication. Le produit utilisé pour l'évaluation préclinique doit être identique au procédé revendiqué ou comparable, quant à la fabrication, au produit utilisé dans les études cliniques et faisant l'objet de la demande d'autorisation. Toutes les clarifications précliniques doivent être réalisées dans des modèles animaux pertinents, et le choix des modèles animaux doit être justifié. Les posologies cliniquement significatives, les voies d'administration, les schémas thérapeutiques et la durée de traitement doivent être pris en compte dans les études précliniques. Les études réalisées doivent comporter suffisamment d'informations pour que l'on puisse procéder à une évaluation concluante des risques liés à l'utilisation chez l'être humain. Lors de la planification des études précliniques, les directives correspondantes de l'ICH ainsi que les lignes directrices de l'EMA et/ou de la FDA doivent être prises en compte. Les différentes études doivent toutes être soumises sous la forme de rapports individuels. Les données bibliographiques citées doivent toutes être soumises par voie électronique sous la forme de fichiers PDF.

Pharmacodynamie :

- Les études pharmacodynamiques doivent étayer le raisonnement scientifique et l'efficacité du procédé d'inactivation. Dans le cadre de la preuve de l'efficacité, l'inactivation suffisante de tous les agents pathogènes pertinents (exemples typiques de différentes espèces pathogènes de virus, bactéries Gram positives / Gram négatives, spores, bactériophages, champignons, parasites eucaryotes) et globules blancs contaminants doit être démontrée. À cette fin, il est possible d'utiliser des modèles réduits d'agents pathogènes dans des expériences avec enrichissement (« spiking »). Les facteurs de réduction logarithmique acceptables doivent être justifiés pour chaque agent pathogène. Selon le produit/procédé, des études in vivo et/ou in vitro sur l'efficacité doivent également examiner les interactions pharmacodynamiques entre les principes actifs / excipients utilisés et les éléments cellulaires et non cellulaires (au sens des interactions pharmacologiques secondaires).

Pharmacologie de sécurité :

- Selon le type de produit, les effets des principes actifs / excipients / impuretés sur le système nerveux central, cardiovasculaire ou respiratoire (case-by-case, études conformes aux BPL) doivent être étudiés. Les clarifications pharmacologiques de sécurité peuvent également être réalisées dans le cadre des études sur la toxicologie. La non-réalisation d'études précliniques pharmacologiques de sécurité doit faire l'objet d'une justification spécifique au produit.

Pharmacocinétique :

- Des études ADME réglementaires classiques ne sont pas exigées. Les clarifications pharmacocinétiques liées au procédé d'inactivation concernent en premier lieu les principes actifs / excipients / impuretés. Les études doivent être réalisées avec des voies d'administration cliniquement significatives et avec des posologies avec des marges de sécurité adéquates par rapport aux utilisations cliniques. La non-réalisation d'études précliniques pharmacocinétiques doit faire l'objet d'une justification spécifique au produit.

Toxicologie :

- Des études conformes aux BPL sont exigées pour l'évaluation toxicologique. La réalisation d'études toxicologiques dépend du type de procédé concerné (« case-by-case ») et doit être axée sur l'utilisation clinique. L'évaluation de la toxicologie doit être réalisée dans des modèles animaux pertinents avec un produit qui est identique au produit revendiqué ou comparable en ce qui concerne la composition / les principes actifs / les excipients / les impuretés et le procédé de fabrication. La comparabilité doit être démontrée. Les effets locaux et les effets systémiques, les effets sur le système immunitaire et les effets toxicologiques à long terme doivent être évalués. Selon le produit et le champ d'application, des études concernant la tumorigénicité doivent également être soumises. Selon le type de produit, l'indication et la population cible, des études

concernant la toxicité pour la reproduction et le développement doivent être réalisées sur la base des risques. La durée des études toxicologiques doit être justifiée. La non-réalisation d'études précliniques toxicologiques pertinentes pour la sécurité doit faire l'objet d'une justification spécifique au produit (entre autres avec une évaluation détaillée des risques).

6.6 Exigences relatives au module 5

Les documents cliniques doivent être rassemblés conformément aux art. 5 et 6 de l'ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments (OEMéd)³. Chaque nouveau procédé étant considéré comme analogue à une « nouvelle substance active », des études propres avec le procédé revendiqué sont requises concernant les indications et les dosages revendiqués.

Des données concernant les points suivants doivent être soumises :

Pharmacodynamie / pharmacocinétique :

- Clarifications liées au procédé d'inactivation, concernant en premier lieu les principes actifs / excipients / impuretés.
- Les propriétés pharmacodynamiques doivent être connues et doivent pouvoir être démontrées par des méthodes appropriées selon la fonction prévue dans le corps. La preuve concernant la « proof of principle » peut se baser sur des études précliniques ou des expériences cliniques antérieures avec le procédé.
- De manière générale, des informations sur le fonctionnement ainsi que sur la non-altération du plasma traité ou des plaquettes pendant la durée de vie attendue doivent être présentées. En l'absence de soumission d'études conventionnelles sur la pharmacocinétique (études ADME), une justification correspondante doit être jointe.

Efficacité clinique :

- Le procédé utilisé pour l'évaluation clinique doit être identique au procédé revendiqué ou comparable, en ce qui concerne la fabrication du produit fini, au procédé utilisé dans les études cliniques et faisant l'objet de la demande d'autorisation. Les données cliniques doivent être recueillies dans le cadre d'études conformes aux BPC et démontrer l'efficacité du procédé dans l'indication et le dosage revendiqués. À cet égard, les procédés d'inactivation des agents pathogènes déjà disponibles ainsi que d'autres alternatives thérapeutiques avec la même indication doivent être pris en compte.
- Lors de l'analyse de l'efficacité, tout l'environnement thérapeutique doit être évalué et pris en compte (p. ex. maladie de base, autres traitements concomitants de type médicamenteux et non médicamenteux, interventions chirurgicales). Il convient de montrer que le procédé n'a pas d'impact négatif sur la fonction des plaquettes, du plasma, etc. et permet d'obtenir l'effet revendiqué.
- Les analyses statistiques des données et des expériences recueillies pendant les études cliniques sont indispensables pour l'évaluation globale de l'efficacité et de la sécurité. Pour pouvoir démontrer l'efficacité et la sécurité, un suivi doit être planifié sur une période suffisamment longue.
- Le dosage revendiqué pour une utilisation correspondante doit être basé sur des études non cliniques ainsi que sur des résultats relatifs à la qualité et représenter le dosage efficace minimal, le dosage optimal ainsi que le dosage maximal sûr concernant les différentes utilisations dans tout l'environnement thérapeutique.

Sécurité :

- Une analyse des risques basée sur les données cliniques doit être soumise. Pour pouvoir définir le profil de sécurité du procédé, l'ensemble des données sur la qualité et des données précliniques, les données cliniques recueillies jusque-là avec le procédé, ainsi que les informations obtenues avec un procédé comparable ou une autre méthode thérapeutique doivent être prises en compte. Tous les facteurs de risque possibles doivent être pris en considération. Une diminution de

³ RS 812.212.22

l'efficacité ou une détérioration de l'état du patient (p. ex. saignements accrus, interactions avec d'autres traitements) consécutive à l'utilisation du procédé doit également être prise en compte.

Effet à long terme :

- Les effets à long terme doivent être pris en compte en conséquence et être représentés au moyen de méthodes appropriées. Les exigences spécifiques doivent être évaluées au cas par cas (« case-by-case »).
- Les caractéristiques, les performances, la biocompatibilité ainsi que les interactions du dispositif médical doivent être décrites.

Plan de pharmacovigilance :

- La publication « Directive ICH et Pharmacovigilance Planning (E2E) : mise en œuvre en Suisse » parue dans le Journal Swissmedic (05/2006) doit être prise en considération. Le plan de pharmacovigilance et la Safety Specification peuvent être soit soumis sous forme de « documents indépendants », soit intégrés dans le CTD. Un document distinct est préférable.

Documents à soumettre après délivrance de l'autorisation :

PSUR : après délivrance de l'autorisation, les Periodic Safety Update Reports doivent être soumis chaque année. Pour de plus amples informations à ce sujet, nous vous renvoyons aux explications données dans le document MU103_10_002f_WL Guide complémentaire Envoi des informations PSUR/PBRER HMV4, qui est disponible sur notre site Internet, à la rubrique Médicaments à usage humain > Surveillance du marché > Risk Management. En cas de questions, veuillez appeler le numéro de téléphone suivant : +41 (0)58 462 02 43.

Le PSUR doit être envoyé à l'adresse suivante :

Swissmedic
 Institut suisse des produits thérapeutiques
 Division Services d'inspection et autorisations
 Case Manager, section Transplants
 Hallerstrasse 7
 3012 Berne

Biovigilance :

Un système de surveillance des patients avec un plan de mesures correspondant doit être établi. De plus amples informations sur les annonces sont disponibles à l'adresse <https://www.swissmedic.ch>.

Suivi des modifications

| Version | Description de changement | sig |
|---------|--|-----|
| 1.0 | Processus Transfer ATM dans le domaine des autorisations Attribution d'un nouveau numéro d'identification Adaptations formelles, nouvelle mise en page | dei |