

NOTE EXPLICATIVE

CONCERNANT LES DEMANDES D'ENREGISTREMENT OU D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ POUR LES MÉDICAMENTS HOMÉOPATHIQUES

SOMMAIRE

	<i>Pages</i>
INTRODUCTION	4
<u>DEMANDE D'ENREGISTREMENT</u>	5
<i>PRÉSENTATION DE LA DEMANDE</i>	6
<i>MODALITES PRATIQUES DE DEPÔT</i>	7
<i>COMPOSITION DU DOCUMENT DECRIVANT LA SOUCHE HOMEOPATHIQUE</i>	9
Partie I. Introduction	9
Partie II. Documentation Pharmaceutique.....	9
A. Contrôle des matières premières servant à la préparation de la souche homéopathique	9
I. Composant actif.....	9
I. I : Composant actif d'origine végétale	9
I. II : Composant actif d'origine biologique	10
I. III : Composant actif d'origine minérale ou chimiquement défini	12
II. Autres composants entrant dans la préparation de la souche	13
B. Méthode de préparation de la souche homéopathique.....	13
C. Contrôle de la souche homéopathique	14
D. Stabilité de la souche homéopathique.....	15
Partie III. Détermination du degré de dilution à partir duquel l'innocuité est garantie.	16
Partie IV. Justification du caractère homéopathique	16
Partie V. Sécurité virale.....	16
<i>COMPOSITION DU DOCUMENT DÉCRIVANT LA FORME GALÉNIQUE</i>	21
Partie A. Description de la forme galénique	21
Partie B. Méthode de préparation	21
Partie C. Contrôle des matières premières	21
Partie D. Contrôle des produits intermédiaires.....	22
Partie E. Contrôle de la forme galénique	22
Partie F. Stabilité de la forme galénique	23
Partie G. Autres informations	23

<u>DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</u>	24
PRÉSENTATION DE LA DEMANDE	25
PARTICULARITÉS DE LA DOCUMENTATION CHIMIQUE, PHARMACEUTIQUE	25
ET BIOLOGIQUE (PARTIE II)	
Partie IIA. Composition.....	25
Partie IIB. Méthode de préparation.....	26
Partie IIC. Contrôle des matières premières	26
1. Souche homéopathique	26
1.1. Matières premières servant à la préparation de la souche	26
1.1.1 Composant actif	26
1.1.2. Autres composants.....	30
1.2. Méthode de préparation de la souche homéopathique.....	30
1.3. Contrôle de la souche homéopathique	31
2. Excipients	32
3. Matériaux d'emballage	32
Partie IID. Contrôle des produits intermédiaires.....	33
Partie IIE. Contrôle du produit fini.....	35
Partie IIF. Stabilité	35
Partie IIG. Autres informations	35
Partie IIH. Sécurité Virale	35

INTRODUCTION

Cette documentation est conçue pour l'application des dispositions prévues par les articles L. 5121-8 et L. 5121-9 , R. 5128 et R. 5136 du Code de la Santé Publique (C.S.P.), transposition en droit interne des Directives 65/65/CE et 75/318/CE modifiées, et des dispositions spécifiques aux médicaments homéopathiques de la loi 94-43 du 18 janvier 1994 et du décret 98-52 du 28 janvier 1998, transposition de la Directive 92/73 CE.

Conformément aux dispositions de l'article L. 5121-1, 11°, le médicament homéopathique est un médicament obtenu à partir de produits, substances ou compositions appelés souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la Pharmacopée européenne, la Pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre Etat membre de la Communauté européenne.

Les "souches" sont définies dans la monographie "Préparations homéopathiques" de la pharmacopée européenne comme des substances, produits ou préparations utilisés comme point de départ pour la fabrication des préparations homéopathiques.

Au terme des articles L. 5121-8, L. 5121-9 et L. 5121-13, tout médicament homéopathique fabriqué industriellement doit faire l'objet avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit, en gros ou au détail, d'un enregistrement ou d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

L'enregistrement

Les articles L. 5121-13 et L. 5121-14, du code de la santé publique prévoient, par dérogation aux dispositions de l'article L. 5121-8 du même code, une procédure d'enregistrement pour les médicaments homéopathiques préparés industriellement qui satisfont à toutes les conditions énumérées ci-dessous :

- administration par voie orale ou externe ;
- absence d'indication thérapeutique particulière sur l'étiquetage ou dans toute information relative au médicament ;
- degré de dilution garantissant l'innocuité du médicament; en particulier, le médicament ne peut contenir ni plus d'une partie pour 10 000 de la teinture mère, ni plus d'un centième de la plus petite dose utilisée éventuellement en allopathie, pour les principes actifs dont la présence dans un médicament allopathique entraîne l'obligation de présenter une prescription médicale.

L'enregistrement concerne **un** médicament ou **une série** de médicaments fabriqués industriellement et obtenus à partir de la (des) même(s) souche(s) homéopathique(s). La demande d'enregistrement doit être accompagnée de documents permettant de démontrer la qualité et l'homogénéité des lots de fabrication de ces médicaments homéopathiques.

L'autorisation de mise sur le marché

Pour les médicaments homéopathiques soumis à l'AMM telle que définie à l'article L. 5121-8 du C.S.P. et en application de l'article R. 5133.I.e. du C.S.P. , le dossier de demande d'AMM est adapté compte-tenu de la spécificité du médicament homéopathique et d'un usage lié à la tradition.

Ainsi, au terme de l'article réglementaire précité, le demandeur est dispensé de produire tout ou partie des résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques lorsqu'il peut démontrer par référence détaillée à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine homéopathique pratiquée en France que l'usage homéopathique du médicament ou des souches homéopathiques le composant est bien établi et présente toutes garanties d'innocuité.

Dans ce cas, les rapports d'experts présentés en partie IC justifient :

- le caractère homéopathique des souches utilisées et leur utilisation traditionnelle dans l'indication revendiquée ;
- l'innocuité du médicament homéopathique, notamment au regard du degré de dilution de chacun de ses composants ;
- la voie d'administration, pour les médicaments homéopathiques injectables.

DEMANDE D'ENREGISTREMENT

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE D'ENREGISTREMENT DES MÉDICAMENTS HOMÉOPATHIQUES (articles L. 5121-13 et R. 5143-12 et suivants)

Le dossier demande d'enregistrement mentionne :

- **le nom et l'adresse du demandeur**
- **le nom et l'adresse de l'exploitant**
- **le nom et l'adresse du fabricant**, si il est différent de l'exploitant
- **le nom et l'adresse de l'importateur**, si le médicament est fabriqué dans un pays hors de la Communauté Européenne
- la dénomination de la ou des souches homéopathiques, en se référant à la Pharmacopée européenne ou à défaut à la Pharmacopée française.
- **la ou les voies d'administration et la ou les formes pharmaceutiques** ; conformément à la liste des termes standard publiée dans Pharmeuropa.
- **le ou les degrés de dilution** exprimés par leurs valeurs individuelles ou par intervalle.
- **la contenance du ou des modèles-vente** ; celle-ci est exprimée en nombre de prises dans le cas des formes unitaires, et en grammes ou en millilitres pour les formes vrac.

Pour faciliter le dépôt de ces éléments, il est recommandé d'utiliser le [formulaire](#) présenté page suivante.

Par ailleurs, le dossier de demande doit être accompagné des pièces suivantes :

- une copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement responsable de la libération des lots dans la CE (fabricant ou importateur)
- une copie des autorisations ou enregistrements obtenus dans les autres Etats membres de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'espace économique européen
- un projet de conditionnement extérieur et de conditionnement primaire du médicament et, s'il y a lieu, un projet de notice.

DEMANDE D'ENREGISTREMENT POUR UN MÉDICAMENT OU UNE SÉRIE DE MÉDICAMENTS RELEVANT DE L'ARTICLE L. 5121-13 DU C.S.P.

EH*

- DEMANDEUR :
- EXPLOITANT :
- FABRICANT :
- IMPORTATEUR (le cas échéant) :

COMPOSITION

Dénomination de la ou des souches	Degrés de dilution correspondants
-	-
-	-
-	-

Voie d'administration	Forme pharmaceutique	FH**	Contenance des modèles-vente
ORALE	- - -		
CUTANEE	-		

Date :

Signature du demandeur

* cadre réservé à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

** indiquez le numéro du dossier de la forme pharmaceutique, si celui-ci a été déposé antérieurement

Le dossier de demande est en outre accompagné des documents suivants :

- un **document décrivant l'obtention et le contrôle de la ou des souches** en se référant aux monographies de la pharmacopée européenne ou, à défaut, de l'une des pharmacopées utilisées de façon officielle dans les Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen, et mentionnant la dénomination scientifique de ces souches. Pour des raisons de présentation, il est recommandé, dans le cas d'une association, de réaliser un document individuel pour chaque souche homéopathique.
- pour **chaque forme pharmaceutique, un document relatif à la fabrication et au contrôle du médicament**, décrivant les méthodes de déconcentration utilisées et se référant aux monographies de la pharmacopée européenne ou, à défaut, de l'une des pharmacopées utilisées de façon officielle dans les Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen.

Toutefois, si ce document a déjà été déposé à la Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques dans le cadre d'une demande d'enregistrement concernant un autre médicament, il n'y a pas lieu de le déposer à nouveau. Dans ce cas, le numéro qui a été attribué à ce dossier par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (N° FH) devra être mentionné sur la demande (cf. [Formulaire](#) présenté page précédente).

Cette note explicative vise à présenter de façon détaillée les recommandations concernant le contenu

- du document présenté pour chaque souche homéopathique, d'une part
- du document présenté pour chaque forme pharmaceutique, d'autre part.

MODALITÉS PRATIQUES DE DÉPÔT DES DOSSIERS DE DEMANDE

DÉPÔT À LA DIRECTION DE L'ÉVALUATION

Le dossier de demande est à adresser **en double exemplaire** à la

*Direction de l'Évaluation,
143/147, Boulevard Anatole France
93285 SAINT-DENIS CEDEX.*

Ce dossier est accompagné :

- du ou des documents décrivant la ou les souches homéopathiques
 - dans le cas général, **la partie I en cinq exemplaires, les parties II III et IV en trois exemplaires**
 - dans le cas d'une souche d'origine biologique, la partie V en **quatre exemplaires** (dans la mesure où un avis du groupe de sécurité virale est nécessaire pour l'évaluation de ces souches).
- du ou des documents décrivant la ou les formes pharmaceutiques
 - en **trois exemplaires**.

DÉPÔT À LA DIRECTION DES LABORATOIRES ET DES CONTRÔLES

Suite au dépôt d'un dossier de demande d'enregistrement, la Direction de l'Évaluation adresse au demandeur un accusé de réception indiquant le numéro attribué à cette demande (N° EH).

Dès réception de ce document, il appartient au demandeur d'envoyer un exemplaire de la demande, comprenant le ou les documents relatifs aux souches homéopathiques, à la

*Direction des Laboratoires et des Contrôles
Unité Logistique
635 rue de la Garenne
34740 Vendargues.*

En revanche, la Direction de l'Évaluation se charge de la transmission à la Direction des Laboratoires et des Contrôles des documents relatifs aux formes pharmaceutiques.

COMPOSITION DU DOCUMENT DÉCRIVANT LA SOUCHE HOMÉOPATHIQUE

PARTIE I - Introduction

- 1 - Définition de la souche homéopathique
- 2 - Véhicule(s) utilisé(s) pour les déconcentrations (nature et spécifications)

PARTIE II – Documentation pharmaceutique

A – Matières premières servant à la préparation de la souche homéopathique

I. – Composant actif

I.I. – Composant actif d'origine végétale (Drogue végétale)

1. - Spécifications et contrôle de routine

1.1. - Composant actif décrit dans une Pharmacopée

Préciser la référence à cet ouvrage et décrire le cas échéant, les essais complémentaires, notamment la recherche des résidus phytosanitaires.

1.2 - Composant actif non décrit dans une Pharmacopée

La monographie est établie à partir des données scientifiques. Elle comporte en général les rubriques suivantes :

- dénomination
- définition
- caractères
- identification
- essai
- dosage(s) si possible, sinon justifier

Dans le cas d'une plante fraîche, le contrôle de routine doit être le plus complet possible.

2. - Données scientifiques

2.1 - Nomenclature

- Dénomination scientifique de la drogue végétale : genre, espèce,
- Variété, chimiotype ...
- Partie(s) employée(s)
- Autre(s) dénomination(s)

2.2 - Description

- Etat de la drogue végétale (fraîche, desséchée ..)
- Principaux constituants de la drogue végétale d'après la bibliographie la plus récente

2.3 - Production

- Nom(s) et adresse(s) du (des) fournisseur(s) de la drogue végétale et engagement des fournisseurs
- Origine de la plante
- Etat naturel de la plante (sauvage ou cultivée)
- Lieu de récolte
- Epoque de la récolte et, si possible, stade de la végétation
- Traitements éventuels
- Durée et conditions de stockage

2.4 - Développement

Description des éléments et des techniques pouvant permettre de définir la qualité de la drogue, tels que

- description de la drogue végétale :
 - macroscopique
 - microscopique
- réaction(s) chimique(s) d'identité si nécessaire
- techniques chromatographiques diverses, les mieux adaptées à l'étude de la composition de la plante
- teneur en eau ou perte à la dessiccation
- dosage des principaux constituants, estimation des limites à retenir et/ou estimation du rapport à retenir si nécessaire
- développement analytique et validation des méthodes.
- commentaires sur le choix des essais de routine et des critères d'acceptation

Remarque :

L'identification par CCM est généralement retenue en contrôle de routine pour les drogues fraîches sauf si la matière est préparée dans le même lieu de fabrication que la teinture-mère, dans ce cas, la CCM peut être réalisée sur la teinture- mère.

2.5 - Impuretés

- Recherche de résidus phytosanitaires et de la contamination microbienne, si nécessaire.
- Recherche des éléments étrangers: minéraux, animaux ou végétaux autres que la drogue végétale ci-dessus définie
- Recherche des éventuelles falsifications pouvant comporter la recherche des substances toxiques étrangères

2.6 - Contrôle des lots de drogue

- Lots contrôlés
- Résultats obtenus (bulletins d'analyse datés et signés)

I.II. – Composant actif d'origine biologique

1. - Spécifications et contrôle de routine

1.1. - Composant actif décrit dans une Pharmacopée

Préciser la référence à cet ouvrage et décrire, le cas échéant, les essais complémentaires.

1.2. - Composant actif non décrit dans une Pharmacopée

La monographie est établie à partir des données scientifiques. Elle comporte, en général, les rubriques suivantes :

- dénomination
- définition
- caractères
- identification
- essai
- dosage(s) si possible, sinon justifier

2 - Données scientifiques

2.1 - Nomenclature

- Dénomination scientifique de l'animal d'origine ou de la souche microbienne : genre, espèce
- Tissu(s), fluide(s), partie(s) d'organe(s) ou organe(s) employé(s)
- Autre(s) dénomination(s)

2.2. - Description

- Physique et/ou anatomique
- Histologique le cas échéant
- Principaux constituants, le cas échéant d'après la bibliographie la plus récente.

2.3. - Production (origine, prélèvement et préparation du composant actif)

- Nom(s) et adresse(s) du (des) fournisseurs(s) du composant actif
- Origine géographique
- Age des animaux, historique des cultures
- Etat sanitaire, mode d'élevage et d'alimentation des animaux, procédés d'immunisation (sérum immuns) avec description des antigènes, milieux de culture (souches microbiennes)
- Conditions d'abattage et d'équarrissage des animaux, conditions de culture
- Taille des pools d'organes, tissus, fluides
- Mode d'obtention
- Traitements, conditions de transport et de conservation de l'organe ou du pool d'organes ou des cultures microbiennes ou des sérum immuns.
- Dispositions prévues pour retrouver l'origine du composant actif.

2.4 - Développement

Description des éléments et des techniques pouvant permettre de définir la qualité du composant actif, tels que :

- description macroscopique
- le cas échéant, description
 - microscopique
 - anatomique
 - histologique
- réaction(s) d'identité
- dosage des principaux constituants et estimation des limites à retenir, sinon, justifier
- recherche des éventuelles falsifications
- développement analytique, validation et commentaires sur le choix des essais de routine et des critères d'acceptation.

2.5 - Impuretés

- Recherche des éléments étrangers : minéraux, animaux ou végétaux autres que le composant actif défini ci-dessus.

2.6 - Analyse des lots

- Lots contrôlés
- Résultats obtenus (bulletins d'analyse datés et signés)

I.III. – Composant actif d'origine minérale ou chimiquement défini

1. - Spécifications et contrôles de routine

1.1. - Composant actif décrit dans une Pharmacopée

Préciser la référence à cet ouvrage et décrire, le cas échéant, les essais complémentaires.

1.2 - Composant actif non décrit dans une Pharmacopée

La monographie est établie à partir des données scientifiques. Elle comporte, en général, les rubriques suivantes :

- dénomination
- définition
- caractères
- identification
- essai de pureté
- dosage(s) si possible, sinon justifier

2. - Données scientifiques

2.1 - Nomenclature

- Dénomination commune internationale (D.C.I)
- Dénomination chimique
- Autre(s) dénomination(s)

2.2 - Description

- Forme physique
- Formule développée (y compris conformation pour les macromolécules), le cas échéant
- Formule moléculaire, le cas échéant
- Masse moléculaire relative, le cas échéant

2.3 - Production

- Nom(s) et adresse(s) du (des) producteur(s)
- Engagement du (des) producteur(s)
- Voie de synthèse ou origine
- Etapes de purification

2.4 - Développement

- Mise en évidence de la structure chimique
- Validation analytique et commentaires sur le choix des essais de routine et substances de référence

2.5 - Impuretés

- Impuretés potentielles liées au procédé de synthèse
- Impuretés pouvant apparaître au cours de la fabrication et de la purification
- Méthodes analytiques avec leurs limites de détection
- Validation des méthodes analytiques

2.6 - Contrôle des lots

- Lots contrôlés
- Lieu de fabrication
- Résultats obtenus (bulletins d'analyse datés et signés)

Si l'ensemble des données scientifiques ne peut être rassemblé, toutes les données disponibles concernant la pureté du produit, son analyse et son origine seront fournies.

Dans le cas d'une matière première d'origine minérale, les données scientifiques seront présentées selon le plan ci-dessus, en adaptant les rubriques aux particularités de cette matière première.

II. – Autres composants entrant dans la préparation de la souche

1. - Spécifications et contrôle de routine

1.1. - Composants décrits dans une Pharmacopée

1.2. - Composants non décrits dans une Pharmacopée

- Dénomination
- Définition
- Caractères
- Identification
- Essai
- Dosage(s), si nécessaire

2. - Données scientifiques, si nécessaire

B – Méthode de préparation de la souche homéopathique

Cette partie est sans objet si la souche homéopathique est identique au composant actif de départ, en particulier pour certaines souches d'origine chimique.

1. - Lieu de préparation de la souche

Nom et adresse du producteur ; engagement du producteur s'il est différent du demandeur.

2. - Traitement préliminaire éventuel du composant actif

Les différentes étapes de la préparation du composant actif ou de toute opération de transformation préliminaire doivent être suffisamment détaillées pour permettre d'apprécier la constance de la qualité de la souche homéopathique. Le matériel, les procédés et les précautions particulières (lumière, humidité, contaminations diverses, températures) doivent être décrits.

3. - Formule de préparation de la souche

4. - Procédé de préparation de la souche (y compris les contrôles en cours de fabrication)

5. - Validation du procédé

(données expérimentales montrant que le procédé de fabrication, mettant en œuvre des matières premières de la qualité indiquée et les équipements de fabrication spécifiés, est approprié et produira de façon constante une souche de la qualité désirée).

C – Contrôle de la souche homéopathique

Si la souche homéopathique est identique au composant actif, ce contrôle est décrit dans la partie II.A.

1. - Spécifications de la souche et contrôles de routine

1.1. - Souche décrite dans une Pharmacopée

Préciser la référence à cet ouvrage et décrire le cas échéant, les essais complémentaires, notamment le dosage s'il n'est pas prévu dans la monographie.

1.2 - Souche non décrite dans une Pharmacopée

La monographie est établie à partir des données scientifiques; elle comporte en général les rubriques suivantes :

- dénomination
- définition
- caractères
- identification
- essai
- dosage(s), si possible, sinon justifier

2. - Données scientifiques

2. 1. Développement

2.1.1. - Souches homéopathiques d'origine végétale

- Profil chimique type de la souche homéopathique en justifiant le choix des techniques retenues pour établir ce profil
- Dosage des principaux constituants, estimation des limites à retenir et/ou estimation du rapport à retenir, si nécessaire
- Contamination microbienne.(excepté dans le cas où la recherche de contamination microbienne a été effectuée sur la drogue végétale)

2.1.2. - Souches homéopathiques d'origine biologique

2.2. - Validation

Validation (spécificité - linéarité - exactitude - fidélité) des méthodes et commentaires sur le choix des essais de routine et des critères d'acceptations.

2.3. - Contrôle des lots de souche

- Lots contrôlés
 - date et lieu de préparation, taille des lots
 - (un lot pilote représente au moins le dixième d'un lot industriel)
- Résultats obtenus (bulletins d'analyse datés et signés)

D – Stabilité de la souche homéopathique

1. - Lots contrôlés

- Date de fabrication et taille des lots
- Conditionnement des lots

2. - Méthodologie générale des essais

- Conditions pour les essais en temps réel :
 - Température : $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
 - Humidité relative $60\% \pm 5\%$
 - Temps minimum 12 mois

Les récipients utilisés pour la stabilité à long terme doivent être identiques ou semblables aux emballages utilisés pour le stockage.

- Conditions pour les essais accélérés :
 - Température : $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
 - Humidité relative $75\% \pm 5\%$
 - Temps minimum 6 mois

Si des modifications se produisent au cours de la conservation à 40°C , un essai complémentaire peut être fait dans des conditions intermédiaires $T^{\circ} = 30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et $\text{HR} = 60\% \pm 5\%$.

Dans le cas où les conditions définies ci-dessus ne s'appliquent pas, les conditions dans lesquelles les essais sont réalisés sont à préciser; si aucun essai en accéléré n'est réalisé, la température maximale de conservation doit être mentionnée sur l'étiquetage de la souche.

3. - Caractères étudiés et méthodes analytiques utilisées

- Tests physiques, chimiques et microbiologiques
- Techniques de dosage
- Recherche et dosage des produits de dégradation et de réaction avec le contenant le cas échéant avec fixation des limites supérieures pour les impuretés et les produits de dégradation.
Toutes les méthodes utilisées doivent être validées.

4. - Résultats des essais

Fournir des bulletins d'analyse datés et signés.

5. - Interprétation des essais et conclusion

Durée de validité et conditions de conservation.

PARTIE III. - Détermination du degré de dilution à partir duquel l'innocuité est garantie

PARTIE IV. – Justification du caractère homéopathique

Sur la base d'une bibliographie adéquate.

PARTIE V. – Sécurité virale

Une documentation virologique doit être fournie pour :

- toute substance active d'origine humaine ou animale ou toute substance dont la fabrication implique de telles matières premières.
- tout excipient d'origine humaine ou animale

Cette partie concernant la sécurité virale doit être compréhensible sans consultation du reste du dossier. Les informations fournies dans cette partie doivent être claires et résumées ; les rapports détaillés fournis à l'appui doivent être sous forme d'annexes clairement numérotées.

Certains points sont à prendre en compte :

- La sécurité virale d'un produit biologique est principalement assurée :
 - par la qualité de la matière première
 - par la qualité du procédé de production, c'est à dire toutes les étapes qui contribuent à l'élimination ou à l'inactivation virale (limite de détection, spécificité, etc...)
 - par les contrôles en cours de production
- Pour chaque contrôle le protocole détaillé du test doit être donné en annexe pour permettre l'évaluation de ses limites (limite de détection, spécificité, etc...).
- Pour chaque étude (étude de validation virale, contrôles virologiques, etc...), le nom du laboratoire et la date de l'étude doivent être donnés. Le rapport détaillé doit figurer en annexe.

1. – Rapide présentation du produit fini

1.1 - Rappel de la composition et de la forme pharmaceutique indiquant le(s) produit(s) biologique(s) concerné(s)

1.2 - Rappel sur les voies d'administration et la posologie

2. - Matières premières et réactifs biologiques utilisés au cours de la production

2.1 - Identification de la matière première

Informations nécessaires pour évaluer la qualité microbiologique de la matière première en tenant compte du procédé de fabrication :

- matière première d'origine humaine : origine du don, questionnaire médical avant le don, méthode de prélèvement, volume ou poids des pools, conditions de transport et de stockage avant utilisation.
- matière première d'origine animale : espèce animale, origine géographique, âge des animaux, suivi médical, élevage, surveillance vétérinaire, méthode de prélèvement, taille des pools d'organes, conditions de transport et de stockage
- lignée cellulaire de production : nature des cellules (primaire, diploïde, continue), nom des cellules, origine, référence des cellules (dépôt dans une collection, brevet)
- souche virale

▪ **2.2 - Identification des réactifs biologiques utilisés en production**

Indication de tous les produits d'origine biologique (autres que les matières premières) utilisés en production.

Pour chacun de ces réactifs, indiquer :

- la nature et la place dans le schéma de production
- en cas de réactif acheté : nom du produit, nom du fournisseur et références

2.3 - Qualité microbiologique des matières premières et des réactifs

2.3.1 - Matières premières

- a) Sang, autre liquide, tissu ou organe biologiques : indication des marqueurs viraux recherchés, spécifications des tests effectués sur les prélèvements individuels et/ou sur les pools.
- b) Lignée cellulaire de production : tests utilisés pour la détection des virus endogènes et des virus adventices (coculture, HAP test, MAP test, microscopie électronique...). Il doit être spécifié sur quelles banques cellulaires les tests ont été effectués.
- c) Virus : souche virale, test et qualification du stock viral

2.3.2 - Réactifs biologiques

- Préciser si le produit est soumis à une étape d'inactivation et/ou à un contrôle microbiologique avant son utilisation
- Préciser si le produit est déjà utilisé dans la fabrication d'un médicament autorisé
- Préciser si le produit est spécialement fabriqué pour le demandeur, dans ce cas un dossier complet de sécurité virale du réactif est à fournir

3. – Procédé de production

3.1. - Schéma du procédé de production

Il doit mentionner les informations pertinentes en terme de capacité d'élimination / d'inactivation virale du procédé telles que :

- volume des réactifs et concentration finale
- concentration finale en protéine
- durée de contact avec le réactif
- températures
- pH et molarité finale du mélange

3.2 - Identification des étapes spécifiques à l'élimination/inactivation virale

Sur le schéma 3.1, les étapes contribuant à l'élimination/inactivation virale doivent être indiquées. Une distinction claire doit être faite entre

- a) les étapes validées par surcharge (voir 4)
- b) les étapes qui n'ont pas été validées mais qui contribuent à l'élimination/inactivation virale

4. – Etudes de validation du procédé

4.1 - Etudes de validation de l'élimination/inactivation virale

4.1.1 - Réduction d'échelle

Les informations sur la réduction d'échelle des différentes étapes étudiées doivent être fournies ; comparaison des paramètres du procédé de l'échelle industrielle et du procédé miniaturisé (par exemple le volume des réactifs et concentrations finales, pH, températures, conditions des techniques séparatives, etc...). Les variations des conditions opératoires, résultant de la réduction d'échelle et/ou de légères modifications de la composition de l'échantillon dues à la surcharge virale, sont acceptables quand elles sont dans les limites acceptées et définies des paramètres opératoires utilisées à l'échelle industrielle. La validité de la réduction d'échelle doit également être démontrée par comparaison de données analytiques sur le produit intermédiaire ou sur le produit fini (par exemple la concentration en protéines, récupération protéique, pureté chromatographique ou électrophorétique, etc...)

4.1.2 - Protocole des études de validation virale

Comme il est expliqué dans la note explicative européenne sur les études de validation virale, les virus utilisés pour la validation des différentes étapes doivent être choisis en fonction du risque virologique de la matière première et/ou des réactifs utilisés pendant la production. Les protocoles des études de validation virale doivent être décrits d'après le tableau résumé figurant en fin de document.

Les informations doivent indiquer :

- a) les virus utilisés pour chaque étape validée : type de virus et souche
- b) les facteurs de réduction pour chaque étape
- c) les laboratoires ayant effectué les études

Chaque rapport d'étude doit être fourni en annexe. Le rapport d'étude doit contenir les informations détaillées sur :

- i) les conditions exactes de la méthode de titrage des virus, incluant le stockage des échantillons, les séries de dilution, des reliquats testés par dilution, etc...
- ii) nature et conditions détaillées des contrôles
- iii) méthode de calcul des titres de virus et l'évaluation statistique des études
- iv) la cinétique de l'inactivation virale si appropriée

4.2 - Etudes de validation sur l'équipement de production

Résumé des différentes opérations qui contribuent à la décontamination de l'équipement qui a été en contact avec un intermédiaire potentiellement contaminé par des virus et qui est réutilisé. Par exemple, le traitement, la régénération et le stockage des colonnes de chromatographie entre deux cycles de purification. La capacité du traitement à éliminer ou inactiver les virus doit être démontrée.

5. – Contrôles virologiques pendant le procédé de production

Les contrôles virologiques effectués pendant la production et en aval doivent être indiqués. En fonction des produits, ces contrôles doivent être effectués soit sur certains intermédiaires soit sur le produit vrac purifié soit sur le produit fini.

Des informations doivent être versées sur :

- a) la nature des contrôles
- b) la fréquence des contrôles
- c) les limites définies pour les contrôles

6. - Pharmacovigilance

Les données de pharmacovigilance relatives à d'éventuels cas de transmission virale doivent être fournies.

7. – Rapport d'expert

Dans le rapport de l'expert pharmaceutique, les points suivants doivent être abordés par l'expert pour couvrir la sécurité virale du médicament :

- a) les risques virologiques présentés par le produit, en prenant compte les matières premières d'origine, la capacité du procédé de production et de purification à éliminer ou inactiver les virus.
- b) identification et caractérisation des étapes capable de réduire le risque (source des matières premières, procédé d'élimination/inactivation virale, etc...)
- c) évaluation du modèle ou des virus pertinents utilisés dans les études de validation virale
- d) évaluation des techniques utilisées dans les études de validation (réduction d'échelle, charge virale initiale et méthodes de titration virale, exactitude et fiabilité des facteurs de réduction individuels et des facteurs de réduction globaux) ; conformité au BPL
- e) pour les contrôles virologiques effectués en routine (au cours de la production ou sur le produit fini), évaluation de la pertinence des contrôles proposés (risque de faux positifs/négatifs) et leur contribution à la sécurité globale du médicament

ANNEXE 1

ETUDES DE VALIDATION VIRALE - Tableau résumé

Nom du Laboratoire ayant effectué les études :

Date des études :

		Virus : Souche :			Virus : Souche :		
Etapes étudiées	Réduction d'échelle (en % de l'échelle industrielle)	Charge virale initiale	Charge virale finale	Facteur de réduction	Charge virale initiale	Charge virale finale	Facteur de réduction
Etape n°							
Etape n°							
Etape n°							
Etape n°							
Etape n°							
Facteur de réduction total							

COMPOSITION DU DOCUMENT DÉCRIVANT LA FORME GALÉNIQUE

PARTIE A – Description de la forme galénique

1. – Composition

Nom des composants	Formule unitaire et/ou en pourcentage	Fonction	Référence

2. - Récipient (brève description)

- Nature des récipients ;
- Composition qualitative ;
- Méthode d'ouverture et de fermeture (les systèmes doseurs sont à décrire)

3. - Développement galénique

Explication du choix de la composition, des composants et du récipient étayée, si nécessaire, de données concernant le développement galénique.

PARTIE B – Méthode de préparation

1. - Formule de fabrication (taille du lot)

2. - Procédé de fabrication de la forme galénique,

y compris les contrôles en cours de fabrication et la description des équipements et atmosphères selon les Bonnes Pratiques de Fabrication.

3. - Validation du procédé

Lorsqu'une méthode de fabrication non conventionnelle est employée ou lorsque sa mise en œuvre est déterminante pour la qualité du produit.

Données expérimentales montrant que le procédé de fabrication, mettant en œuvre des matières premières de la qualité indiquée et les équipements de fabrication spécifiés, est approprié et produira de façon constante un médicament de la qualité désirée.

PARTIE C – Contrôle des matières premières

1. - Composants actifs

Voir A.1

2. - Excipients

2.1. - Spécifications et contrôles de routine

2.1.1. - Excipients décrits dans une Pharmacopée

2.1.2. - Excipients non décrits dans une Pharmacopée

La monographie comporte en général les rubriques suivantes:

- Dénomination
- Définition
- Caractères
- Essais d'identification
- Recherche des impuretés
 - physiques
 - chimiques
 - biologiques / immunologiques
- Autres essais
- Dosage(s) le cas échéant

2.2 - Données scientifiques, si nécessaire

3. - Matériaux d'emballage (conditionnement primaire)

3.1. - Spécifications et contrôle de routine

- Types de matériaux
- Assemblage
- Spécifications de qualité (essais de routine) et méthode de contrôle

3.2. - Données scientifiques

- Etudes de développement sur les matériaux d'emballage
- Analyses d'un lot, et résultats

PARTIE D – Contrôle des produits intermédiaires

Une distinction doit être faite entre les contrôles en cours de fabrication (partie B) et les contrôles des produits intermédiaires.

PARTIE E – Contrôle de la forme galénique

Elle satisfait à toute monographie et à tout essai pertinent tels que décrits dans la Pharmacopée pour cette forme pharmaceutique ainsi qu'au texte général concernant la qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques (P.E. 5.1.4).

PARTIE F – Stabilité de la forme galénique

- Lots contrôlés en précisant le conditionnement, la taille et la date de fabrication des lots.
- Méthodes d'étude
 - en temps réel
 - dans des conditions accélérées de conservation 40°C - 75% HR ou 30°C - 60% HR
- Caractères étudiés
 - caractères pharmacotechniques
 - caractères physiques
 - caractères microbiologiques
 - caractères chimiques
 - caractéristiques de l'emballage (interaction du récipient, de la fermeture avec le produit) pour les formes liquides et pâteuses, vérifier l'absence de migration du contenant vers le contenu
- Méthodes d'évaluation choisies
 - description des procédures d'analyse
 - validation de ces procédures
- Résultats des essais (bulletins d'analyse datés et signés)
- Interprétation des essais
- Conclusion
 - durée de validité et conditions de conservation

PARTIE G : Autres informations

- Description des méthodes de déconcentration et du mode d'adjonction de la ou des dilutions de souches à la forme pharmaceutique.
- Tableau récapitulatif du rôle des différents établissements intervenant dans la fabrication, dans le cas où certaines étapes ne sont pas réalisées par le fabricant responsable de la libération des lots.

DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Le dossier de demande d'AMM doit être conforme aux dispositions prévues par le code de la santé publique (Art. R.5128 à R.5136), par l'avis aux demandeurs d'autorisation de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain et par l'arrêté du 9 décembre 1996 modifié *fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, aux essais toxicologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés aux articles L5121-8 et L5121-9 du code de la santé publique*. Il doit également prendre en compte les recommandations des notes explicatives communautaires publiées par la Commission des Communautés Européennes .

Toutefois, au terme de l'article R. 5133 - I - (e), compte tenu de la spécificité du médicament homéopathique, le demandeur est dispensé de produire tout ou partie des résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques lorsqu'il peut démontrer par référence détaillée à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine homéopathique pratiquée en France que l'usage homéopathique du médicament ou des souches homéopathiques le composant est bien établi et présente toutes garanties d'innocuité.

Le présent document reprend le plan de la documentation chimique, pharmaceutique et biologique prévu dans l'avis aux demandeurs sus-mentionné, en prenant en compte les particularités du médicament homéopathique.

Notamment, du fait des doses infinitésimales utilisées, les principes actifs (préparations homéopathiques) des médicaments homéopathiques, ne peuvent généralement pas faire l'objet d'essais spécifiques. En conséquence, les parties IIC1 et IIF1, habituellement consacrées aux principes actifs, décrivent ici les contrôles et les essais de stabilité réalisés sur les souches homéopathiques à partir desquelles sont réalisées les déconcentrations.

Les opérations de déconcentration des souches sont décrites en partie IIB avec la méthode de préparation du médicament.

Les éventuels contrôles réalisés sur les préparations homéopathiques (dilutions ou triturations) sont décrits en IID ; les éventuels essais de stabilité réalisés sur ces préparations homéopathiques sont décrits, en partie IIF1, à la suite des essais de stabilité réalisés sur les souches.

Il est à noter que le nombre de copies à fournir pour l'exemplaire B est de 30 parties I, 3 parties II, 1 partie III et 3 parties IV. Si le médicament est préparé à partir d'une souche d'origine biologique, 3 parties II supplémentaires sont requises.

PARTIE II : DOCUMENTATION CHIMIQUE PHARMACEUTIQUE ET BIOLOGIQUE

PARTIE II A : Composition

1. – Composition du document

Nom des composants	Formule unitaire et/ou en pourcentage	Fonction	Référence
Souche(s) homéopathiques suivie(s) du degré de dilution			
Excipients (autres que les véhicules utilisés pour les déconcentrations)			

2. – Récipients (brève description)

Nature des récipients, composition qualitative, méthode de fermeture, méthode d'ouverture (les systèmes doseurs sont à décrire).

3. – Formule(s) utilisée(s) pour les essais cliniques

4. – Développement galénique

Explication du choix de la composition, des composants et du récipient étayée, si nécessaire, de données concernant le développement galénique. Les essais réalisés lors de la mise au point galénique doivent être décrits avec précision.

PARTIE II B – Méthode de préparation

1. – Formule de fabrication

(y compris détails concernant la taille du lot, le lieu et la date de fabrication).

2. – Procédé de fabrication

y compris les contrôles en cours de fabrication et la description des équipement et atmosphère selon les Bonnes Pratiques de Fabrication.

La description du procédé concerne :

- la méthode de déconcentration
- la méthode de dynamisation
- la mise en forme pharmaceutique
- la méthode d'imprégnation, si il y a lieu.

3. - Validation du procédé

(Données expérimentales montrant que le procédé de fabrication, mettant en œuvre des matières premières de la qualité indiquée et les équipements de fabrication spécifiés, est approprié et produira de façon constante un médicament de la qualité désirée)

PARTIE II C : Contrôle des matières premières

1. – Souches homéopathiques

1.1. – Matières premières servant à la préparation de la souche homéopathique

1.1.1. – Composant actif

1.1.1.A – Composant actif d'origine végétale (Drogue végétale)

1.1.1.A.1. - Spécifications et contrôle de routine

1.1.1.A.1.1. - Composant actif décrit dans une Pharmacopée

Préciser la référence à cet ouvrage et décrire le cas échéant, les essais complémentaires.

1.1.1.A.1.2. - Composant actif non décrit dans une Pharmacopée

La monographie est établie à partir des données scientifiques. Elle comporte en général les rubriques suivantes :

- dénomination
- définition
- caractères
- identification
- essai
- dosage(s) si possible, sinon, justifier

Dans le cas d'une plante fraîche, le contrôle de routine doit être le plus complet possible.

1.1.1.A.2. - Données scientifiques

1.1.1.A.2.1. - Nomenclature

- Dénomination scientifique de la drogue végétale : genre, espèce, variété, chimiotype ...
- Partie(s) employée(s)
- Autre(s) dénomination(s)

1.1.1.A.2.2. - Description

- Etat de la drogue végétale (fraîche, desséchée ..)
- Principaux constituants de la drogue végétale d'après la bibliographie la plus récente

1.1.1.A.2.3. - Production

- Nom(s) et adresse(s) du (des) fournisseur(s) de la drogue végétale et engagement des fournisseurs
- Origine de la plante
- Etat naturel de la plante (sauvage ou cultivée)
- Lieu de récolte
- Epoque de la récolte et, si possible, stade de la végétation
- Traitements éventuels
- Durée et conditions de stockage

1.1.1.A.2.4. - Développement

Description des éléments et des techniques pouvant permettre de définir la qualité de la drogue, tels que :

- description de la drogue végétale :
 - macroscopique
 - microscopique
- réaction(s) chimique(s) d'identité
- techniques chromatographiques diverses, les mieux adaptées à l'étude de la composition de la plante
- dosage des principaux constituants, estimation des limites à retenir et/ou estimation du rapport à retenir si nécessaire
- développement analytique et validation des méthodes.
- commentaires sur le choix des essais de routine et des normes

Remarque :

L'identification par CCM est généralement retenue en contrôle de routine pour les drogues fraîches sauf si la matière est préparée dans le même lieu de fabrication que la teinture-mère, dans ce cas la CCM peut être réalisée sur la teinture-mère.

1.1.1.A.2.5. - Impuretés

- Recherche de résidus phytosanitaires
- Recherche des éléments étrangers: minéraux, animaux ou végétaux autres que la drogue végétale ci-dessus définie
- Recherche des éventuelles falsifications pouvant comporter la recherche des substances toxiques étrangères

1.1.1.A.2.6. - Contrôle des lots

- Lots contrôlés
- Résultats obtenus (bulletins d'analyse datés et signés)

1.1.1.B. – Composant actif d'origine biologique

1.1.1.B.1. - Spécifications et contrôle de routine

1.1.1.B.1.1. - Composant actif décrit dans une Pharmacopée

Préciser la référence à cet ouvrage et décrire, le cas échéant, les essais complémentaires.

1.1.1.B.1.2. - Composant actif non décrit dans une Pharmacopée

La monographie est établie à partir des données scientifiques. Elle comporte, en général, les rubriques suivantes :

- dénomination
- définition
- caractères
- identification
- essai
- dosage(s) si possible, sinon justifier

1.1.1.B.2. - Données scientifiques

1.1.1.B.2.1. - Nomenclature

- Dénomination scientifique de l'animal d'origine : genre, espèce
- Tissu(s), fluide(s), partie(s) d'organe(s) ou organe(s) employé(s)
- Autre(s) dénomination(s)

1.1.1.B.2.2. - Description

- Physique et/ou anatomique
- Histologique le cas échéant
- Principaux constituants, le cas échéant d'après la bibliographie la plus récente.

1.1.1.B.2.3. – Production (origine, prélèvement et préparation du composant actif)

- Nom(s) et adresse(s) du (des) fournisseurs(s) du composant actif
- Origine géographique
- Age des animaux, historique des cultures
- Etat sanitaire, mode d'élevage et d'alimentation des animaux, procédés d'immunisation (sérum immuns) avec description des antigènes, milieux de culture (souches microbiennes)
- Conditions d'abattage et d'équarrissage des animaux, conditions de culture
- Taille des pools d'organes, tissus, fluides
- Mode d'obtention
- Traitements, conditions de transport et de conservation de l'organe ou du pool d'organes ou des cultures microbiennes ou des sérum immuns
- Dispositions prévues pour retrouver l'origine du composant actif .

1.1.1.B.2.4. - Développement

Description des éléments et des techniques pouvant permettre de définir la qualité du composant actif, tels que :

- description macroscopique de la drogue animale
- le cas échéant, description
 - .microscopique
 - .anatomique
 - .histologique
- réaction(s) d'identité
- dosage des principaux constituants, estimation des limites à retenir, sinon, justifier.
- recherche des éventuelles falsifications
- développement analytique, validation et commentaires sur le choix des essais de routine et des critères d'acceptation

1.1.1.B.2.5. - Impuretés

- Recherche des éléments étrangers : minéraux, animaux ou végétaux autres que le composant actif ci-dessus défini

1.1.1.B.2.6. - Contrôle des lots

- Lots contrôlés
- Résultats obtenus (bulletins d'analyse datés et signés)

1.1.1.C. - Composant actif d'origine minérale ou chimiquement défini

1.1.1.C.1. - Spécifications et contrôle de routine

1.1.1.C.1.1. - Composant actif décrit dans une Pharmacopée

Préciser la référence à cet ouvrage et décrire, le cas échéant, les essais complémentaires.

1.1.1.C.1.2. - Composant actif non décrit dans une Pharmacopée

La monographie est établie à partir des données scientifiques. Elle comporte, en général, les rubriques suivantes :

- dénomination
- définition
- caractères
- identification
- pureté
- dosage(s) si possible, sinon justifier

1.1.1.C.2. - Données scientifiques

1.1.1.C.2.1. - Nomenclature

- Dénomination commune internationale (D.C.I)
- Dénomination chimique
- Autre(s) dénomination(s)

1.1.1.C.2.2. - Description

- Forme physique
- Formule développée (y compris conformation pour les macromolécules), le cas échéant
- Formule moléculaire, le cas échéant
- Masse moléculaire relative, le cas échéant

1.1.1.C.2.3. - Production

- Nom(s) et adresse(s) du (des) producteur(s)
- Engagement du (des) producteur(s)
- Voie de synthèse ou origine
- Étapes de purification

1.1.1.C.2.4. - Développement

- Mise en évidence de la structure chimique
- Validation analytique et commentaires sur le choix des essais de routine et matériaux de référence

1.1.1.C.2.5. - Impuretés

- Impuretés potentielles liées au procédé de synthèse
- Impuretés pouvant apparaître au cours de la fabrication et de la purification
- Méthodes analytiques avec leurs limites de détection
- Validation des méthodes analytiques

1.1.1.C.2.6. - Contrôle des lots

- Lots contrôlés
 - Lieu de fabrication et taille des lots.
- Résultats obtenus (bulletins d'analyse datés et signés)

Si l'ensemble des données scientifiques ne peut être rassemblé, toutes les données disponibles concernant la pureté du produit, son analyse et son origine seront fournies.

Dans le cas d'une matière première d'origine minérale, les données scientifiques seront présentées selon le plan ci-dessus, en adaptant les rubriques aux particularités de cette matière première.

1.1.2. – Autres composants dans la préparation de la souche

1.1.2.1. - Spécifications et contrôle de routine

1.1.2.1.1. - Composants décrits dans une Pharmacopée

1.1.2.1.2. - Composants non décrits dans une Pharmacopée

- Dénomination
- Définition
- Caractères
- Identification
- Pureté
- Dosage(s), si possible

1.1.2.2. - Données scientifiques, si nécessaire

1.2. – Méthode de préparation de la souche homéopathique

Cette partie est sans objet si la souche homéopathique est identique à la drogue de départ, en particulier pour certaines souches d'origine chimique.

1.2.1. - Lieu de préparation de la souche

Nom et adresse du producteur; engagement du producteur s'il est différent du demandeur.

1.2.2. - Traitement préliminaire éventuel du composant actif

Les différentes étapes de la préparation de la drogue ou de toute opération de transformation préliminaire doivent être suffisamment détaillées pour permettre d'apprécier la constance de la qualité de la souche homéopathique. Le matériel, les procédés et les précautions particulières (lumière, humidité, contaminations diverses, températures) doivent être décrits.

1.2.3. - Formule de préparation de la souche

1.2.4 - Procédé de préparation de la souche

(y compris les contrôles en cours de fabrication)

1.2.5. - Validation du procédé

Lorsqu'une méthode de fabrication non conventionnelle est employée ou lorsque sa mise en œuvre est déterminante pour la qualité du produit (données expérimentales montrant que le procédé de fabrication, mettant en œuvre des matières premières de la qualité indiquée et les équipements de fabrication spécifiés, est approprié et produira de façon constante une souche de la qualité désirée).

1.3 – Contrôle de la souche homéopathique

Si la souche homéopathique est identique au composant actif de départ (en particulier pour certaines souches d'origine chimique), ce contrôle est décrit dans la partie II.C1.1

1.3.1. – Spécifications de la souche et contrôle de routine

1.3.1.1. - Souche décrite dans une Pharmacopée

Préciser la référence à cet ouvrage et décrire le cas échéant, les essais complémentaires, notamment le dosage s'il n'est pas prévu dans la monographie.

1.3.1.2. - Souche non décrite dans une pharmacopée

La monographie est établie à partir des données scientifiques; elle comporte en général les rubriques suivantes :

- dénomination
- définition
- caractères
- identification
- essai
- dosage(s), si possible, sinon justifier

1.3.2. – Données scientifiques

1.3.2.1. - Développement

1.3.2.1.1. - Souches homéopathiques d'origine végétale

- Profil chimique type de la souche homéopathique en justifiant le choix des techniques retenues pour établir ce profil
- Dosage des principaux constituants, estimation des limites à retenir et/ou estimation du rapport à retenir, si nécessaire
- Contamination microbiologique.

1.3.2.1.2. - Souches homéopathiques d'origine animale

- Le procédé de production doit être décrit et validé. Toutes précisions relatives aux principales étapes qui contribuent à l'élimination/inactivation des micro-organismes doivent être fournies, telles que: volume des différents réactifs et leur concentration résultante, temps de contact, températures, pH et molarité finale des constituants du mélange, etc ..
- Toute information relative à la qualité microbiologique (contamination bactérienne et virale) doit être fournie.

1.3.2.2. - Validation

Validation des méthodes et commentaires sur le choix des essais de routine et des normes.

1.3.2.3. - Contrôle des lots de souche

- Lots contrôlés (deux lots de taille pilote)
 - date et lieu de préparation, taille des lots
 - (un lot pilote représente au moins le dixième d'un lot industriel)
- Résultats obtenus (bulletins d'analyse datés et signés)

2. – Excipients (y compris les véhicules utilisés pour les déconcentrations)

2.1. – Spécifications et contrôle de routine

2.1.1 – Excipients décrits dans une pharmacopée

Préciser la référence à cet ouvrage, et décrire, le cas échéant, les essais complémentaires éventuels.

2.1.2. – Excipients non décrits dans une pharmacopée

La monographie est établie à partir des données scientifiques. Elle comporte en général les rubriques suivantes :

- dénomination
- définition
- caractères
- identification
- pureté
- autres essais
- dosage(s) et/ou autre(s) détermination(s) (le cas échéant)

2.2. - Données scientifiques, si nécessaire

3. – Matériaux d'emballage (conditionnement primaire)

3.1. – Contrôle de la routine et spécifications

- Type de matériau
- Assemblage
- Spécifications de qualité (essais de routine) et méthode de contrôle

3.2. – Données scientifiques

- Etudes de développement sur les matériaux d'emballage
- Analyse des lots, résultats analytiques

PARTIE IID – Contrôle des produits intermédiaires

Une distinction doit être faite entre les contrôles en cours de fabrication (PARTIE II B) et les contrôles des produits intermédiaires.

Description des éventuels contrôles effectués sur les dilutions ou triturations de souches homéopathiques .

PARTIE II E – Contrôle du produit fini

1. – Spécifications du produit fini et contrôle de routine

1.1. – Spécifications du produit et contrôle avant libération du lot

1.2. – Méthodes de contrôle

1.2.1. – Essais pharmaceutiques

1.2.2. – Identification et dosage de traceurs lorsque la hauteur de dilution le permet

1.2.3. - Essais microbiologiques

1.2.4. - Identification et dosage des excipients

- Essais d'identification des colorants utilisés
- Détermination des agents antimicrobiens ou des agents de conservation chimiques (avec quantités limites acceptables)

2. - Données scientifiques

2.1. - Validation (précision et spécificité) des méthodes et commentaires sur le choix des essais de routine et des normes.

2.2. - Contrôle des lots

- Lots contrôlés (date et lieu de fabrication, date de contrôle, taille des lots)
- Résultats obtenus
- Normes de référence (résultats analytiques)

PARTIE II F - Stabilité

I. – Essais de stabilité de la (des) souche(s)

1. – Lots contrôlés

- Date de fabrication et taille des lots
- Conditionnement des lots

2. - Méthodologie générale des essais

- Conditions pour les essais en temps réel :
 - Température : 25° C \pm 2° C
 - Humidité relative 60 % \pm 5 %
 - Temps minimum 12 mois

Les récipients utilisés pour la stabilité à long terme doivent être identiques ou semblables aux emballages utilisés pour le stockage.

- Conditions pour les essais accélérés :
 - Température : 40° C ± 2° C
 - Humidité relative 75 % ± 5 %
 - Temps minimum 6 mois

Si des modifications se produisent au cours de la conservation à 40°C, un essai complémentaire peut être fait dans des conditions intermédiaires T°= 30°C ± 2°C et HR = 60 % ± 5 %.

Dans le cas où les conditions définies ci-dessus ne s'appliquent pas, les conditions dans lesquelles les essais sont réalisés sont à préciser; si aucun essai en accéléré n'est réalisé, la température maximale de conservation doit être mentionnée sur l'étiquetage de la souche.

3. - Caractères étudiés

- Caractères physiques
- Caractères chimiques
- Caractères microbiologiques, si nécessaire
- Caractéristiques du contenant
- Dosage si possible, sinon, justifier

4. - Méthodes analytiques utilisées

- Tests physiques, chimiques et microbiologiques
- Techniques de dosage
- Recherche et dosage des produits de dégradation le cas échéant avec fixation des limites supérieures pour les impuretés et les produits de dégradation.

Toutes les méthodes utilisées doivent être validées.

5. - Résultats des essais

Fournir des bulletins d'analyse datés et signés.

6. - Interprétation des essais et conclusion

Durée de validité et conditions de conservation.

Si les dilutions ou les triturations des souches homéopathiques ne sont pas utilisées dès leur fabrication, leur durée de conservation est à indiquer.

II. – Essais de stabilité du produit fini

- Lots contrôlés en précisant la taille et la date de fabrication des lots
 - dans le cas d'une forme galénique conventionnelle et de souches stables : au moins 2 lots pilotes
 - dans le cas d'une forme galénique non conventionnelle ou de souches instables, 3 lots dont 2 lots pilotes)
- Méthodes d'étude
 - en temps réel
 - dans des conditions variées de conservation
- Caractères étudiés
 - caractères pharmacotechniques
 - caractères physiques
 - caractères chimiques
 - caractéristiques de l'emballage (interaction du récipient/de la fermeture avec le produit)
 - caractères microbiologiques

Méthodes d'évaluation

- description des méthodes d'essais
- validation des essais
- Résultats des essais
 - Joindre les bulletins d'analyse datés
- Discussions, interprétation
- Conclusions
 - durée de validité et conditions de conservation
 - durée de validité après reconstitution et/ou première ouverture

PARTIE IIG – Autres informations

PARTIE IIIH – Sécurité virale

Une documentation virologique doit être fournie pour :

- toute substance active d'origine humaine ou animale ou toute substance dont la fabrication implique de telles matières premières.
- tout excipient d'origine humaine ou animale

Cette partie concernant la sécurité virale doit être compréhensible sans consultation du reste du dossier. Les informations fournies dans cette partie doivent être claires et résumées ; les rapports détaillés fournis à l'appui doivent être sous forme d'annexes clairement numérotées.

Certains points sont à prendre en compte :

- La sécurité virale d'un produit biologique est principalement assurée :
 - par la qualité de la matière première
 - par la qualité du procédé de production, c'est à dire toutes les étapes qui contribuent à l'élimination ou à l'inactivation virale (limite de détection, spécificité, etc...)
 - par les contrôles en cours de production
- Pour chaque contrôle le protocole détaillé du test doit être donné en annexe pour permettre l'évaluation de ses limites (limite de détection, spécificité, etc...).
- Pour chaque étude (étude de validation virale, contrôles virologiques, etc...), le nom du laboratoire et la date de l'étude doivent être donnés. Le rapport détaillé doit figurer en annexe.

1. – Rapide présentation du produit fini

1.1 – Rappel de la composition et de la forme pharmaceutique indiquant le(s) produit(s) biologique(s) concerné(s)

1.2 - Rappel sur les voies d'administration et la posologie

2. – Matières premières et réactifs biologiques utilisés au cours de la production

2.1 - Identification de la matière première

Informations nécessaires pour évaluer la qualité microbiologique de la matière première en tenant compte du procédé de fabrication :

- matière première d'origine humaine : origine du don, questionnaire médical avant le don, méthode de prélèvement, volume ou poids des pools, conditions de transport et de stockage avant utilisation.
- matière première d'origine animale : espèce animale, origine géographique, âge des animaux, suivi médical, élevage, surveillance vétérinaire, méthode de prélèvement, taille des pools d'organes, conditions de transport et de stockage
- lignée cellulaire de production : nature des cellules (primaire, diploïde, continue), nom des cellules, origine, référence des cellules (dépôt dans une collection, brevet)
- souche virale

2.2 - Identification des réactifs biologiques utilisés en production

Indication de tous les produits d'origine biologique (autres que les matières premières) utilisés en production.

Pour chacun de ces réactifs, indiquer

- la nature et la place dans le schéma de production
- en cas de réactif acheté : nom du produit, nom du fournisseur et références

2.3 - Qualité microbiologique des matières premières et des réactifs

2.3.1 - Matières premières

- a) Sang, autre liquide, tissu ou organe biologiques : indication des marqueurs viraux recherchés, spécifications des tests effectués sur les prélèvements individuels et/ou sur les pools.
- b) Lignée cellulaire de production : tests utilisés pour la détection des virus endogènes et des virus adventices (coculture, HAP test, MAP test, microscopie électronique...) Il doit être spécifié sur quelles banques cellulaires les tests ont été effectués.
- c) Virus : souche virale, test et qualification du stock viral

2.3.2 - Réactifs biologiques

- Préciser si le produit est soumis à une étape d'inactivation et/ou à un contrôle microbiologique avant son utilisation
- Préciser si le produit est déjà utilisé dans la fabrication d'un médicament autorisé
- Préciser si le produit est spécialement fabriqué pour le demandeur, dans ce cas un dossier complet de sécurité virale du réactif est à fournir

3. – Procédé de production

3.1. - Schéma du procédé de production

Il doit mentionner les informations pertinentes en terme de capacité d'élimination/ d'inactivation virale du procédé telles que :

- volume des réactifs et concentration finale
- concentration finale en protéine
- durée de contact avec le réactif
- températures
- pH et molarité finale du mélange

3.2 - Identification des étapes spécifiques à l'élimination/inactivation virale

Sur le schéma 3.1, les étapes contribuant à l'élimination/inactivation virale doivent être indiquées. Une distinction claire doit être faite entre

- a) les étapes validées par surcharge (voir 4)
- b) les étapes qui n'ont pas été validées mais qui contribuent à l'élimination/inactivation virale

4. – Etudes de validation du procédé

4.1 - Etudes de validation de l'élimination/inactivation virale

4.1.1 - Réduction d'échelle

Les informations sur la réduction d'échelle des différentes étapes étudiées doivent être fournies ; comparaison des paramètres du procédé de l'échelle industrielle et du procédé miniaturisé (par exemple le volume des réactifs et concentrations finales, pH, températures, conditions des techniques séparatives, etc...). Les variations des conditions opératoires, résultant de la réduction d'échelle et/ou de légères modifications de la composition de l'échantillon dues à la surcharge virale, sont acceptables quand elles sont dans les limites acceptées et définies des paramètres opératoires utilisées à l'échelle industrielle. La validité de la réduction d'échelle doit également être démontrée par comparaison de données analytiques sur le produit intermédiaire ou sur le produit fini

(par exemple la concentration en protéines, récupération protéique, pureté chromatographique ou électrophorétique, etc...)

4.1.2 - Protocole des études de validation virale

Comme il est expliqué dans la note explicative européenne sur les études de validation virale, les virus utilisés pour la validation des différentes étapes doivent être choisis en fonction du risque virologique de la matière première et/ou des réactifs utilisés pendant la production. Les protocoles des études de validation virale doivent être décrits d'après le tableau résumé figurant en fin de document.

Les informations doivent indiquer :

- a) les virus utilisés pour chaque étape validée : type de virus et souche
- b) Les facteurs de réduction pour chaque étape
- c) les laboratoires ayant effectué les études

Chaque rapport d'étude doit être fourni en annexe. Le rapport d'étude doit contenir les informations détaillées sur :

- i) les conditions exactes de la méthode de titrage des virus, incluant le stockage des échantillons, les séries de dilution, des reliquats testés par dilution, etc...
- ii) nature et conditions détaillées des contrôles
- iii) méthode de calcul des titres de virus et l'évaluation statistique des études
- iv) la cinétique de l'inactivation virale si appropriée

4.2 - Etudes de validation sur l'équipement de production

Résumé des différentes opérations qui contribuent à la décontamination de l'équipement qui a été en contact avec un intermédiaire potentiellement contaminé par des virus et qui est réutilisé. Par exemple, le traitement, la régénération et le stockage des colonnes de chromatographie entre deux cycles de purification.

La capacité du traitement à éliminer ou inactiver les virus doit être démontrée.

5. – Contrôles virologiques pendant le procédé de production

Les contrôles virologiques effectués pendant la production et en aval doivent être indiqués. En fonction des produits, ces contrôles doivent être effectués soit sur certains intermédiaires soit sur le produit vrac purifié soit sur le produit fini.

Des informations doivent être versées sur :

- a) la nature des contrôles
- b) la fréquence des contrôles
- c) les limites définies pour les contrôles

6. -Pharmacovigilance

Les données de pharmacovigilance relatives à d'éventuels cas de transmission virale doivent être fournies.

7. – Rapport d'expert

Dans le rapport de l'expert pharmaceutique, les points suivants doivent être abordés par l'expert pour couvrir la sécurité virale du médicament :

- a) les risques virologiques présentés par le produit, en prenant compte les matières premières d'origine, la capacité du procédé de production et de purification à éliminer ou inactiver les virus.
- b) identification et caractérisation des étapes capable de réduire le risque (source des matières premières, procédé d'élimination/inactivation virale, etc...)
- c) évaluation du modèle ou des virus pertinents utilisés dans les études de validation virale
- d) évaluation des techniques utilisées dans les études de validation (réduction d'échelle, charge virale initiale et méthodes de titration virale, exactitude et fiabilité des facteurs de réduction individuels et des facteurs de réduction globaux) ; conformité aux BPL.
- e) pour les contrôles virologiques effectués en routine (au cours de la production ou sur le produit fini), évaluation de la pertinence des contrôles proposés (risque de faux positifs/négatifs) et leur contribution à la sécurité globale du médicament

ANNEXE 1

ETUDES DE VALIDATION VIRALE - Tableau résumé

Nom du Laboratoire ayant effectué les études :

Date des études :

		Virus :			Virus :		
		Souche :			Souche :		
Etapes étudiées	Réduction d'échelle (en % de l'échelle industrielle)	Charge virale initiale	Charge virale finale	Facteur de réduction	Charge virale initiale	Charge virale finale	Facteur de réduction
Etape n°							
Etape n°							
Etape n°							
Etape n°							
Etape n°							
Facteur de réduction total							