

Documentation de qualité requise pour une demande d'essai clinique vétérinaire

Introduction

Ce document a pour but de fournir des indications sur les informations standard attendues dans la partie qualité d'une demande d'essai clinique (DEC) vétérinaire. Les exigences en matière de documentation pour les produits utilisés dans les essais cliniques (qu'il s'agisse de produits vétérinaires expérimentaux ou de produits de contrôle) sont principalement axées sur les aspects liés aux risques et tiennent compte de la nature du produit, de son état de développement, de l'espèce animale ciblée (y compris les informations relatives aux éventuels animaux producteurs d'aliments), de la nature et de la sévérité de la maladie ainsi que du type et de la durée de l'essai clinique lui-même. Par conséquent, il n'est pas possible de définir des exigences détaillées applicables de manière générale à tous les produits vétérinaires et de contrôle expérimentaux.

Pour les produits expérimentaux et de contrôle pour lesquels il existe une autorisation de mise sur le marché (vétérinaire ou humaine) dans l'UE/EEE, dans une des régions VICH incluant les observateurs effectifs (Canada, Nouvelle-Zélande, Australie et Afrique du Sud) ou en Suisse et qui proviennent de ces pays, il sera suffisant de fournir le nom du titulaire de l'AMM, le numéro de l'AMM et une copie du résumé des caractéristiques du produit (RCP) ou son équivalent, par exemple les informations de prescription. Cependant, s'ils sont modifiés pour être utilisés dans l'essai, une documentation supplémentaire est nécessaire, comme expliqué plus loin dans ce document.

Données chimiques, pharmaceutiques et biologiques à soumettre sur un produit vétérinaire expérimental

2 A Particularités qualitatives et quantitatives des constituants

- Forme pharmaceutique, dosage et voie/mode d'administration
- Composition qualitative et quantitative du produit vétérinaire expérimental et des diluants qui l'accompagnent (le cas échéant), avec indication de la fonction de chaque constituant et référence analytique (un format tabulé est préférable). Pour les composants préfabriqués exclusifs (par exemple, les enveloppes de gélules), les arômes et les mélanges d'excipients (par exemple, les mélanges de pelliculage), une composition qualitative est suffisante.
- Brève description du système de fermeture du récipient (conditionnement immédiat) et des dispositifs d'administration (le cas échéant) du produit vétérinaire expérimental.
- Une brève description du développement de la formulation, y compris la justification de toute nouvelle forme pharmaceutique ou de tout nouvel excipient.

2 B Description de la méthode de fabrication

- Nom, adresse et responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et de chaque site/établissement participant à la fabrication, au conditionnement/assemblage et à l'analyse du produit DEC.
- Site(s) responsable(s) de l'importation ou/et de la libération des PQ dans l'EEE
- Statut BPF de chaque fabricant de produits DEC
- Brève description et organigramme de la méthode de fabrication du produit DEC, y compris les contrôles en cours de fabrication et l'indication de la taille d'un lot typique.

2 C Contrôle des matières premières

Substances actives

- Informations générales concernant les substances actives, c'est-à-dire la nomenclature, la formule développée, les propriétés générales (y compris l'activité biologique pour les substances actives biologiques), le poids moléculaire et la chiralité/stéréochimie, dans la mesure où elles sont connues. Pour les substances actives biologiques, le mécanisme d'action proposé doit être discuté.
- Nom, adresse et responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et de chaque site/établissement participant à la fabrication et aux essais des substances actives.
- Brève description et organigramme du procédé de fabrication des substances actives, y compris les matériaux utilisés dans la fabrication de la substance active (par exemple, matières premières, produits de départ, solvants, réactifs, catalyseurs, milieux de culture cellulaire, facteurs de croissance, etc).
- Liste des spécifications (critères d'acceptation et méthodes d'essai) pour les substances actives (y compris les essais d'identité, de dosage/activité biologique, d'impuretés, de qualité microbiologique, ...), ainsi qu'une brève description des procédures analytiques utilisées. La pertinence des méthodes analytiques utilisées doit être confirmée/démontrée. Pour les spécifications de la substance active, la référence aux monographies de la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.), Eur.), de la Pharmacopée d'un État membre de l'UE, de la Pharmacopée britannique, de la Pharmacopée des États-Unis (USP) ou de la Pharmacopée japonaise (JP) est acceptable. En l'absence d'une monographie officinale, la substance active doit être décrite dans une monographie propre à l'entreprise sous une forme similaire aux monographies utilisées dans la Pharmacopée européenne.
- Données d'analyse de lots disponibles pour les substances actives
- *Pour les substances actives biologiques ou dérivées du sang :*
 - Évaluation des risques en matière de sécurité virale et d'EST conformément aux lignes directrices de l'UE et aux exigences du programme Ph. Eur. Exigences.
 - Origine, y compris la région géographique, et historique des matériaux de départ
 - Informations sur les animaux donateurs (origine, santé générale, statut immunologique, ...), le cas échéant.
 - Lorsque des banques de cellules sont utilisées, il doit être démontré que les caractéristiques des cellules sont restées inchangées au niveau de passage utilisé pour la production et au-delà.

Remarques :

- ~ *Pour les substances actives chimiques : La référence à un certificat de conformité de la Direction européenne de la qualité des médicaments est acceptable et peut remplacer les exigences de documentation énumérées ci-dessus.*
- ~ *Si la substance active du fabricant proposé est utilisée dans un médicament (vétérinaire ou humain) ayant une autorisation de mise sur le marché dans l'UE/EEE, dans l'une des régions VICH incluant les observateurs effectifs (Canada, Nouvelle-Zélande, Australie et Afrique du Sud) ou en Suisse, il est possible de faire référence à l'autorisation de mise sur le marché valide. Une déclaration du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou du fabricant de la substance médicamenteuse doit être fournie pour attester que la substance active a la même qualité que dans le produit approuvé. Le nom du produit pharmaceutique, le numéro de l'autorisation de mise sur le marché ou son équivalent, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et le pays qui a accordé l'autorisation de mise sur le marché doivent être indiqués.*

Excipients

- Liste des spécifications (critères d'acceptation et méthodes d'essai) pour chaque excipient. Pour les excipients figurant dans les pharmacopées, la référence à la Ph. Eur., à la pharmacopée d'un État membre de l'UE, à l'USP ou à la JP peut suffire.
- Pour les excipients qui ne sont pas décrits dans l'une des pharmacopées mentionnées, il est possible de se référer aux réglementations pertinentes en matière de chimie alimentaire (par exemple, la FCC). Pour les mélanges d'excipients composés de substances de la pharmacopée, par exemple les mélanges secs préfabriqués pour le pelliculage d'un film, une spécification générale du mélange suffira. Pour les excipients non couverts par l'une des normes susmentionnées, une monographie interne doit être fournie.

Matériaux de départ/matières premières d'origine biologique (animale/humaine)

- Détails (y compris source/origine/historique, tout traitement, purification et inactivation appliqués, et tout test de contamination effectué) sur tous les matériaux de départ/matières premières d'origine biologique utilisés dans la production du produit vétérinaire expérimental.
- Évaluation des risques en matière de sécurité virale et d'EST pour chaque matériel de départ/matière première d'origine animale/humaine utilisé.

Système de fermeture du conteneur

- Brève description du système de fermeture du récipient contenant la (des) substance(s) active(s) et du produit fini, et des dispositifs d'administration du produit vétérinaire expérimental (le cas échéant).
- Spécifications du système de fermeture du récipient de la ou des substances actives et du produit fini si des matériaux d'emballage non officiels sont utilisés.

2 E Tests de contrôle sur le produit fini

- Liste des spécifications relatives à la libération et à la durée de conservation (critères d'acceptation et méthodes d'essai) pour le produit vétérinaire expérimental (y compris les tests d'identité, de dosage/ puissance, d'impuretés, de qualité microbiologique, ...), ainsi qu'une brève description des procédures analytiques utilisées. La pertinence des méthodes analytiques utilisées doit être confirmée/démontrée.
- Données d'analyse de lots disponibles pour le produit vétérinaire expérimental

2 F Stabilité

Substances actives

- Données de stabilité disponibles pour les substances actives, y compris les résultats des paramètres indicatifs de stabilité pertinents.
- Sur la base des données de stabilité disponibles, une période de contre-essai (substances actives chimiques) ou une période de stockage (substances actives biologiques) et des conditions de stockage peuvent être proposées.
- Si la substance médicamenteuse est couverte par un certificat de conformité (CEP) qui inclut déjà une date de réanalyse, aucune donnée de stabilité n'est requise.
- Si aucune période de contre-essai n'est définie dans le dossier de l'OTC, il convient d'inclure une déclaration indiquant que la substance active est testée immédiatement avant la fabrication du produit fini.

Produit fini

- Données disponibles sur la stabilité du produit fini, y compris les résultats des paramètres pertinents pour la stabilité.
- Sur la base des données de stabilité disponibles, une durée de conservation et des conditions de stockage pour le produit DEC peuvent être proposées.

- Le cas échéant, une durée de conservation en cours d'utilisation (et des conditions de stockage) doit être proposée sur la base de données de soutien (stabilité).

Données chimiques, pharmaceutiques et biologiques à soumettre sur un produit vétérinaire expérimental

Lors de la préparation des fournitures pour les essais cliniques, les investigateurs peuvent modifier ou traiter des médicaments autorisés afin de les utiliser comme produits de recherche ou de contrôle dans des études en aveugle. Pour ces produits, les données suivantes doivent être fournies/discutées.

2A Particularités qualitatives et quantitatives des constituants

- Dans le cas de toute modification du produit autorisé autre que le reconditionnement, la composition quantitative complète de la préparation
- Toutes les substances/matériaux supplémentaires ajoutés au produit autorisé doivent être énumérés en faisant référence aux monographies de la pharmacopée ou aux monographies internes. Pour le produit autorisé lui-même, la référence au nom et au numéro d'autorisation de mise sur le marché (AMM) suffira, y compris une copie du RCP.
- Les modifications apportées au produit autorisé doivent être décrites et leur influence sur la qualité du produit discutée.

2 B Description de la méthode de fabrication

- Nom, adresse et responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et de chaque site ou installation participant à la modification, au conditionnement, à l'assemblage et à l'essai du produit modifié.
- La formule de lot pour le lot destiné à être utilisé pendant l'essai clinique.
- Toutes les étapes de la modification du médicament autorisé, y compris les contrôles en cours de fabrication qui sont effectués.

2 C Contrôle des matières premières

Excipients

- Référence à la Ph. Eur., à la pharmacopée d'un État membre de l'UE, à l'USP ou au JP peut suffire.
- Pour les excipients qui ne sont pas décrits dans l'une des pharmacopées mentionnées, il est possible de se référer aux réglementations pertinentes en matière de chimie alimentaire (par exemple, la FCC). Pour les mélanges d'excipients composés de substances de la pharmacopée, par exemple les mélanges secs préfabriqués pour le pelliculage d'un film, une spécification générale du mélange suffira. Pour les excipients non couverts par l'une des normes susmentionnées, une monographie interne doit être fournie.

- Les spécifications des enveloppes des gélules doivent être fournies.

Système de fermeture du conteneur

- Le type d'emballage immédiat, le matériau et le ou les conditionnements.

2 E Tests de contrôle sur le produit fini

- Liste des spécifications choisies pour la libération et la durée de conservation du produit autorisé modifié, ainsi qu'une brève description des procédures analytiques utilisées. En général, elles doivent inclure la description et l'identification de la substance médicamenteuse ainsi que le contrôle des propriétés pharmaceutiques et technologiques importantes, telles que la dissolution. Selon le degré de modification du produit autorisé, il peut être nécessaire de spécifier et de tester des critères de qualité supplémentaires.
- Données d'analyse de lots disponibles pour le produit modifié

2 F Stabilité

Produit fini

- Données démontrant que le produit modifié est stable pendant au moins la durée prévue de l'essai clinique dans lequel il sera utilisé.
- Dans le cas de modifications mineures, une justification de la stabilité pendant la période d'essai prévue peut être acceptable.