

Le dossier de sécurité virale relatif aux risques liés à la transmission d'agents conventionnels (virus) ou d'agents transmissibles non conventionnels (ATNC ou prions) responsables d'encéphalopathies spongiformes transmissibles concerne des dispositifs médicaux (DM) non marqués CE, invasifs, destinés à entrer en contact avec une peau lésée ou destinés à entrer en contact avec des produits susceptibles d'être administrés à l'homme.

Il s'agit soit :

- de DM incorporant directement un tissu ou un dérivé d'origine humaine ou animale ;
- de DM n'incorporant pas de tissu ou de dérivé d'origine humaine ou animale mais dont le procédé de fabrication implique l'utilisation d'un tel tissu ou dérivé.

Un produit d'origine animale est entendu comme les tissus d'origine humaine ou animale et leurs dérivés rendus non viables. Un dérivé étant un matériau ou une substance obtenu(e) à partir d'un tissu humain ou animal par un procédé de fabrication.

Le promoteur doit lister les produits d'origine animale entrant dans la composition du DM fini ou utilisés au cours de sa fabrication, en indiquant les données suivantes :

- le nom et la référence de chaque produit d'origine humaine ou animale ;
- le nom et adresse du fabricant et du fournisseur de chaque produit d'origine humaine ou animale ;
- l'indication que le produit d'origine humaine ou animale fait partie des constituants du DM ou est utilisé au cours de la fabrication du DM. Dans ce cas, il sera précisé les étapes de fabrication au cours desquelles ce produit intervient.

Le promoteur fournit un dossier de sécurité virale relatif aux agents conventionnels (virus) et aux agents transmissibles non conventionnels responsables d'encéphalopathies spongiformes regroupant les informations relatives à chaque produit d'origine humaine ou animale.

Les éléments à fournir s'inspirent des principes et approches de contrôle, entre autres, de la contamination éventuelle des tissus animaux et de leurs dérivés spécifiées décrits dans la Chapitre général Sécurité virale (5.1.7) de la Pharmacopée européenne.

Le contrôle de la contamination éventuelle d'un DM est essentiellement assuré par :

- la qualité de la (des) matière(s) première(s) de départ du produit d'origine humaine ou animale;
- la capacité d'inactivation/élimination virale du procédé de fabrication du produit d'origine humaine ou animale, c'est-à-dire toutes les étapes qui, au cours de la production, contribuent à l'élimination et/ou l'inactivation des agents infectieux ;
- les contrôles effectués sur le produit d'origine humaine ou animale, final ou en cours de fabrication.

Toutefois, lorsque le produit d'origine humaine ou animale est déjà utilisé dans la fabrication d'un médicament possédant une autorisation de mise sur le marché, le dossier de sécurité virale comprend les éléments suivants :

- la copie des documents justificatifs ;
- un engagement certifiant que l'origine des matières premières, les contrôles virologiques et le procédé de production du médicament utilisé sont identiques à ceux du médicament cité en référence ;
- les conclusions du réexamen de l'analyse de risque en prenant en considération l'évolution des connaissances scientifiques et épidémiologiques concernant les agents transmissibles conventionnels et non conventionnels.

Dans les autres cas, le dossier de sécurité virale contient les informations suivantes dans l'ordre suivant :

**1. Concernant les informations relatives à la qualité de chaque produit d'origine biologique (humaine ou animale) utilisé au cours de la fabrication du DM faisant l'objet de la recherche et listé comme demandé ci-dessus, doivent être précisés :**

**1.1. Identification et description de la matière première, comprenant :**

1.1.1. Des données relatives aux matières premières d'origine animale ;

1.1.1.1. Des données relatives aux animaux, précisant :

- leur espèce ;
- leur âge ;
- leur pays d'origine, et plus précisément :
- leur lieu de naissance et d'élevage ;
- la description du système de surveillance des maladies infectieuses et des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles pour les produits d'origine ruminant existant dans leur pays d'origine indiquant la date de notification obligatoire et le test de dépistage ;
- le cas échéant, l'importation des animaux originaires de pays présentant une incidence élevée maladies infectieuses ou d'encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles ;
- leurs conditions d'élevage ;
- l'état sanitaire des animaux concernés comprenant :
- les certificats vétérinaires d'inspection vétérinaire ante et post-mortem établissant que les animaux
- la description des méthodes de recherche de virus et éventuellement des agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles chez les animaux concernés et, en particulier:
- une description des méthodes de contrôle ;
- une présentation des résultats de recherche de virus et les agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles détectés et non détectés ;
- le lieu d'abattage et une attestation selon laquelle il s'agit d'établissements agréés ;

1.1.1.2. Une description de la nature du tissu animal utilisé dans la fabrication du dispositif médical faisant l'objet de la recherche ;

1.1.1.3. Une description du mode de collecte et de conservation des tissus d'origine animale utilisés au cours de la fabrication du dispositif médical, et en particulier :

- une description de l'exclusion de matériels à risques spécifiés ;
- une description des procédures pour parer au risque de contamination croisée des tissus ;

1.1.1.4. Une présentation de la taille des pools d'organes et de tissus précisant le nombre d'animaux, le poids de tissus et la quantité de produit d'origine animale utilisé ;

1.1.1.5. Une description de la méthode de contrôle de recherche d'agents infectieux sur des pools d'organes, et de tissus ainsi que sur chaque organe, et sur chaque tissu ainsi qu'une présentation des résultats obtenus ;

1.1.1.6. Une description du système permettant de retracer, à travers toutes les étapes de la production, de la transformation et de la distribution, le cheminement du tissu d'origine animale utilisé au cours de la fabrication du DM ;

1.1.1.7. Une description du système d'audit ;

1.1.2. Des données relatives aux matières premières d'origine humaine

- origine des dons
- éléments de sélection clinique et biologique des donneurs,
- méthodes de prélèvements ;
- volume des pools et méthodes de contrôle de recherche d'agents infectieux sur des pools ;

1.1.3. Des données relatives aux substances produites par culture cellulaire :

1.1.3.1. Une description du milieu de culture cellulaire, et en particulier :

- sa composition ;
- l'identification de chaque réactif d'origine biologique utilisé ;
- la documentation relative à la sécurité virale de chaque réactif biologique telle que la qualité des matières premières, les principales étapes du procédé de préparation et, le cas échéant, les contrôles virologiques en cours de préparation ;

1.1.3.2. Une description des cellules productrices et, en particulier :

- une description de l'origine et de la nature des cellules de départ ;
- une description de l'historique et de l'élaboration de la lignée cellulaire : le nom du ou des laboratoires impliqués et, le cas échéant, les conditions d'immortalisation de la lignée ;
- une description de l'établissement de la banque mère, de la banque de travail et de la banque tardive ;

1.1.3.3. Une description des contrôles virologiques des banques cellulaires et, en particulier :

- une description des contrôles de la banque mère ;
- une description des contrôles de la banque de travail ;
- une description des contrôles de la banque tardive ;

1.1.4 Données supplémentaires

Pour les produits d'origine animale issus de ruminants (tels que les espèces bovines, ovines ou caprines) en complément des données concernant la sécurité virale au regard du risque de transmission des agents conventionnels :

- le certificat de conformité à la monographie de la pharmacopée prévue par l'arrêté pris en application de l'article R. 5112-2 du code de la santé publique concernant le risque lié à l'encéphalopathie spongiforme subaiguë transmissible octroyé par la direction européenne pour la qualité des médicaments (EDQM)
- ou, à défaut, les éléments pertinents au regard du risque de transmission des agents transmissibles non conventionnels précisés selon la pharmacopée européenne chapitre 5.2.8.

Lorsque le certificat de conformité précédemment cité est fourni, seuls les éléments vis-à-vis du risque lié aux virus conventionnels sont versés en sus dans le dossier de sécurité virale ;

**1.2. Concernant les informations relatives à la capacité du procédé de préparation du produit d'origine animale à inactiver ou à éliminer les agents infectieux précités :**

1.2.1. Une description du procédé de préparation du produit d'origine animale, et en particulier :

1.2.1.1. Un schéma détaillé du procédé de fabrication, en numérotant chaque étape ;

1.2.1.2. Une description précise de chaque étape indiquant les paramètres critiques, comme notamment la durée des étapes de la préparation, le pH, la température et la molarité des réactifs utilisés et un ordre de grandeur des masses mises en jeu ;

1.2.1.3. Le numéro des étapes de préparation considérées comme significatives en matière d'élimination, d'inactivation de virus et les agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles ;

1.2.1.4. Le rendement du procédé et son équivalent en dose de matière animale injectée chez l'homme ;

1.2.2. Une présentation de l'efficacité du processus d'élimination, d'inactivation de chacune des étapes du procédé de préparation comprenant :

1.2.2.1. Lorsque les étapes qui ont fait l'objet d'étude de validation virale : les rapports d'étude de validation de la capacité du procédé de fabrication à inactiver ou à éliminer les agents infectieux ;

1.2.2.2. Lorsque les étapes n'ont pas fait l'objet d'études de validation virale : les précisions suivantes :

- si elles agissent par élimination et/ou par inactivation ;
- le mécanisme physique et/ou chimique d'élimination et/ou d'inactivation ;
- le type de virus et les agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles susceptibles d'être éliminés et/ou inactivés ;
- les données issues de la littérature scientifique de référence relative aux étapes du procédé de préparation qui n'ont pas fait l'objet d'étude de validation virale ;

- les motifs justifiant qu'aucune étape du procédé de préparation n'a fait l'objet d'études de validation virales et, en particulier, la démonstration selon laquelle les données issues de la littérature scientifique relative au produit biologique considéré sont transposables au procédé de préparation de ce produit biologique ;

1.2.3. Une description des contrôles virologiques effectués sur le ou les produits intermédiaires et le produit fini, comprenant :

1.2.3.1. Une description de la méthode de contrôle ;

1.2.3.2. Les résultats des contrôles virologiques effectués sur le ou les produits intermédiaires et le produit fini.

**1.2.3.3. Description du nettoyage et de la décontamination du matériel de production.**

**2. Concernant la fabrication du DM**, les éléments suivants sont apportés :

2.1. La description du procédé de fabrication du DM précisant et détaillant les étapes estimées par le promoteur comme efficaces en matière d'élimination, d'inactivation de virus et les agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles ;

2.2. Pour ces étapes, des mentions précisant :

- si elles agissent par élimination, par inactivation ;
- le mécanisme physique et/ou chimique d'élimination et/ou d'inactivation ;
- les types de virus et les agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles susceptibles d'être éliminés et/ou inactivés ;
- le cas échéant, les rapports d'études complets de validation virale de ces étapes ou, à défaut, les données issues de la littérature scientifique de référence relative à la validation virale des étapes du procédé de fabrication du DM estimées efficaces par le promoteur comme efficaces en matière d'élimination, d'inactivation de virus et les agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles.

**1. Le rapport d'expert concernant la sécurité du DM vis-à-vis du risque de transmission** des virus et des agents responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles des produits d'origine animale.