



Guide technique pour
l'élaboration et l'utilisation
des monographies
**DE VACCINS ET
MÉDICAMENTS
IMMUNOLOGIQUES
VÉTÉRINAIRES**



Pharmacopée Européenne

EDQM
2^e Révision
Édition 2020

Guide technique pour l'élaboration
et l'utilisation des monographies

DE VACCINS ET MÉDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES VÉTÉRINAIRES

Pharmacopée Européenne

2^e Révision
Édition 2020

Version française

2020

La reproduction de ce fichier à des fins commerciales ou sa publication sur un site internet payant est strictement interdite. En cas de réutilisation de ce fichier, totale ou partielle, il est demandé d'indiquer clairement la source et d'informer l'EDQM (publications.info@edqm.eu).

Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM)

Conseil de l'Europe

7, allée Kastner

CS 30026

F-67081 STRASBOURG

FRANCE

Image de couverture :

© Budimir Jevtic – Fotolia

© analysis121980 – Fotolia

Directeur de la publication : **Dr S. Keitel**

Mise en page : **EDQM**

www.edqm.eu

© Conseil de l'Europe, 2020

1 NOTE RELATIVE AU GUIDE TECHNIQUE

2 Le guide a fait l'objet d'une mise à jour générale pour tenir compte des dernières révisions des textes de la
3 Ph. Eur., et en particulier de la nouvelle approche en matière de contrôle des agents étrangers.

4 **Exigences de pharmacopée (3.1).** La section a été mise à jour pour refléter la dernière version des Dispositions
5 générales [conformité aux monographies] et de la monographie générale Vaccins pour usage vétérinaire (0062)
6 [circonstances particulières pouvant nécessiter des essais supplémentaires].

7 **Méthodes alternatives (3.2).** Des informations générales ont été ajoutées pour expliquer le lien entre la
8 Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres
9 fins scientifiques et la directive 2010/63/UE. Il est également précisé que, conformément à la directive
10 2010/63/UE, les fabricants doivent mettre au point des méthodes in vitro appropriées pour remplacer les essais
11 sur les animaux, en particulier pour les essais de routine. Un renvoi au chapitre général 5.2.14 « Substitution
12 de méthode(s) in vitro aux méthodes in vivo pour le contrôle de la qualité des vaccins » est également ajouté. Ce
13 chapitre fournit notamment des conseils lorsque le remplacement direct d'une méthode par une autre n'est pas
14 possible. Dans le cas où plusieurs méthodes alternatives ont été développées, aucune d'entre elles ne peut être
15 exigée dans la Ph. Eur. mais une de ces méthodes peut néanmoins être mentionnée comme exemple de méthode
16 appropriée.

17 **Chapitres généraux et monographies générales (3.3).** La section a été mise à jour pour refléter la dernière
18 version des textes de la Ph. Eur. (par exemple, suppression des chapitres 2.6.24 et 2.6.25 - et comment les
19 consulter après leur suppression -, leur remplacement par un nouveau chapitre 2.6.37, l'ajout du chapitre 5.2.13
20 sur les élevages sains, le nouveau champ d'application du chapitre 5.2.5].

21 **Mise à jour des textes de la Ph. Eur. (3.5).** Section mise à jour pour refléter la dernière version du Règlement
22 intérieur de la Commission Européenne de Pharmacopée Commission [PA/PH/SG (16) 85 COM de nov.
23 2016].

24 **Contenu des monographies de vaccins pour usage vétérinaire (4.1).** Des informations d'ordre général ont
25 été ajoutées pour expliquer :

- 26 - que les produits non couverts par une monographie spécifique sont de qualité « Pharmacopée »
27 s'ils sont conformes à la ou aux monographies générales pertinentes,
- 28 - que si une exigence est supprimée d'une monographie spécifique parce qu'elle est déjà
29 mentionnée dans la monographie générale, l'essai reste à effectuer,
- 30 - ce que l'on entend par « développement » dans les textes de la Ph. Eur.

31 **Sections des monographies (4.1.2).** La section a été mise à jour pour refléter la dernière version de la
32 monographie générale Vaccins pour usage vétérinaire (0062), avec des explications sur la manière dont le
33 concept de reproductibilité de la production dans le contexte des 3R est intégré dans la Ph. Eur. en mettant
34 l'accent sur l'approche de gestion du risque développée dans le chapitre 5.2.5. et en donnant un exemple de la
35 façon dont une évaluation du risque et le concept de reproductibilité peuvent être utilisés pour fournir des
36 garanties permettant de se passer d'essais supplémentaires. En outre, l'utilisation d'antibiotiques au cours de
37 la production de vaccins est toujours autorisée, sous réserve qu'elle ait fait l'objet d'une évaluation.

38 **Choix de la composition vaccinale et choix de la souche vaccinale (2-2.).** Des informations d'ordre
39 général ont été ajoutées pour expliquer :

- 40 - comment est fixé le nombre minimum d'animaux à utiliser dans ces essais (concilier les 3R et
41 l'obtention de résultats valides),
- 42 - le style rédactionnel choisi du fait de l'objectif de ces essais (à savoir l'utilisation de l'expression
43 « qui sera recommandé »),
- 44 - les modifications apportées dans la monographie générale Vaccins pour usage vétérinaire (0062)
45 concernant les études de stabilité et les paramètres de formulation et de libération.

46 **Essais du fabricant (2-4.).** L'exemple des vaccins inactivés nécessitant deux essais d'inactivation a été
47 supprimé, car le second essai peut désormais être omis sous certaines conditions. Des précisions sont
48 apportées concernant l'essai d'activité du lot, en particulier une hiérarchie des essais in vitro ou in vivo
49 à utiliser, expliquant pourquoi un essai sur animal doit être remplacé par une méthode alternative
50 (donnant les mêmes résultats de conformité/non-conformité) pour les essais de routine, même si l'essai
51 sur animal est toujours décrit dans la monographie de la Ph. Eur.

TABLE DES MATIÈRES

1. OBJET DU GUIDE.....	5
2. STATUT ET PORTÉE DU GUIDE	5
3. INFORMATIONS GÉNÉRALES	5
3.1. EXIGENCES DE PHARMACOPÉE.....	5
3.2. MÉTHODES ALTERNATIVES	7
3.3. CHAPITRES GÉNÉRAUX ET MONOGRAPHIES GÉNÉRALES	8
3.4. MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES	9
3.5. ÉLABORATION ET MISE À JOUR DES CHAPITRES ET MONOGRAPHIES DE VACCINS ET D'IMMUNOSÉRUMS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE	9
3.5.1. INCLUSION DE NOUVELLES MONOGRAPHIES OU DE NOUVEAUX CHAPITRES GÉNÉRAUX DE VACCINS ET D'IMMUNOSÉRUMS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE DANS LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE	9
3.5.2. RÉVISION DES MONOGRAPHIES ET DES CHAPITRES GÉNÉRAUX DE VACCINS ET D'IMMUNOSÉRUMS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE	11
4. CONTENU DES MONOGRAPHIES	12
4.1. CONTENU DES MONOGRAPHIES DE VACCINS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE	12
4.1.1. SPÉCIFICATIONS GÉNÉRALES	12
4.1.2. SECTIONS DES MONOGRAPHIES	13
4.2. RÉSUMÉ DU CONTENU DE LA MONOGRAPHIE GÉNÉRALE <i>IMMUNOSÉRUMS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE</i>	20
5. RELATION ENTRE LES MONOGRAPHIES GÉNÉRALES/CHAPITRES GÉNÉRAUX ET LES MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES	21
6. TABLEAU RÉCAPITULATIF DU STATUT DES DIVERSES SECTIONS DES MONOGRAPHIES	22

Guide technique pour l'élaboration et l'utilisation des monographies de vaccins et médicaments immunologiques vétérinaires

1. OBJET DU GUIDE

Le présent document est destiné à guider les auteurs (et contributeurs) et les utilisateurs des monographies de la Pharmacopée Européenne relatives à des vaccins vétérinaires et autres médicaments immunologiques vétérinaires (MIV). Il s'adresse plus particulièrement :

1. au Groupe d'Experts n° 15V (Vaccins et sérums pour usage vétérinaire),
2. aux autorités accordant les autorisations de mise sur le marché de vaccins et d'immunosérums pour usage vétérinaire,
3. aux laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL),
4. aux fabricants de vaccins et d'immunosérums pour usage vétérinaire,
5. aux laboratoires d'analyse publics et privés travaillant pour les parties intéressées ci-dessus,
6. au Secrétariat de la Pharmacopée Européenne et à tout autre service concerné de la Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM).

2. STATUT ET PORTÉE DU GUIDE

Les monographies et chapitres généraux de la Pharmacopée Européenne établissent les normes officielles pour les produits considérés. Le présent guide fournit des informations sur l'élaboration et l'utilisation de ces normes, mais ne dispose d'aucun statut officiel. En cas de doute ou de litige, l'arbitrage final doit se baser sur le texte de la Pharmacopée Européenne uniquement.

3. INFORMATIONS GÉNÉRALES

3.1. EXIGENCES DE PHARMACOPÉE

L'interprétation des monographies et des chapitres généraux de la Pharmacopée Européenne est régie par les *Prescriptions générales*. Tous les utilisateurs de la Pharmacopée Européenne doivent connaître ces prescriptions. Les principaux éléments pertinents en ce qui concerne les MIV sont énumérés ci-après.

- **Sauf indication contraire, les spécifications des monographies constituent des exigences obligatoires.** Les *Prescriptions générales* stipulent : « *Les chapitres généraux deviennent d'application obligatoire dès lors qu'une monographie y fait référence sauf si la référence est faite d'une manière qui indique que l'intention est de citer le texte à titre d'information.* » (6^e Édition de la Ph. Eur.)
- Concernant la **conformité aux monographies**, les *Prescriptions générales* précisent que « (1) [u]n article [faisant l'objet d'une monographie] n'est de qualité "Pharmacopée" que s'il est conforme à toutes les exigences décrites dans les monographies. Ceci n'implique pas qu'il soit obligatoire pour un fabricant d'effectuer l'ensemble des essais de la monographie pour évaluer la conformité à la Pharmacopée avant libération d'un produit. Le fabricant peut également obtenir l'assurance que le produit est de qualité "Pharmacopée" en se basant sur la conception du produit, ainsi que sur la stratégie de contrôle appliquée et les données obtenues, par exemple, à partir des études de validation du procédé de fabrication.
- (2) Une approche renforcée du contrôle qualité pourra consister à utiliser des stratégies de contrôle analytique des procédés (ou PAT, pour "Process Analytical Technology") et/ou de contrôle de la

libération en temps réel (notamment la libération paramétrique) comme solutions alternatives aux seuls essais sur le produit final. La nécessité de satisfaire aux exigences de pharmacopée n'exclut donc pas la possibilité de recourir à des essais liés à la libération en temps réel dans certaines situations jugées appropriées par l'Autorité compétente.

(3) Réduction des essais sur animaux : la Pharmacopée Européenne s'est fixé l'objectif d'éliminer progressivement l'utilisation des animaux à des fins d'essais, conformément au concept des 3R ("Replacement, Reduction, Refinement") énoncé dans la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques. En démontrant, comme indiqué ci-dessus (1), la conformité à la Pharmacopée, les fabricants peuvent envisager d'établir des systèmes supplémentaires de surveillance de la reproductibilité de la production. Dans le cas où une monographie prescrit des essais sur animaux et avec l'accord de l'Autorité compétente, le choix des essais effectués pour évaluer la conformité à la Pharmacopée est fait de manière à réduire, autant que possible, l'emploi d'animaux. » (Supplément 8.2 de la Ph. Eur.)

• **Systèmes de qualité.** En ce qui concerne les systèmes de qualité en place pour la production de MIV, les Prescriptions générales de la Ph. Eur. indiquent : « Les normes de qualité représentées par les monographies ne sont valables que si les articles en question sont produits dans le cadre d'un système de qualité approprié. Le système de qualité apporte la garantie que ces articles satisfont continuellement aux exigences de la Pharmacopée. » (6^e Édition de la Ph. Eur.)

• **Validation.** En ce qui concerne la validation des méthodes de la Ph. Eur., les Prescriptions générales stipulent : « Les méthodes d'essai figurant dans les monographies et les chapitres généraux ont été validées selon la pratique scientifique d'usage et les recommandations usuelles sur la validation analytique. Sauf indication contraire dans la monographie ou le chapitre général, une validation de la méthode d'essai par l'analyste n'est pas nécessaire. » Dans le contexte des vaccins pour usage vétérinaire, la pratique veut que les méthodes d'essai et leurs critères d'acceptation constituent un compromis entre les méthodes et spécifications approuvées au moment de l'élaboration de la monographie et les exigences minimales nécessaires pour permettre à un produit de satisfaire aux normes de la Pharmacopée Européenne. Une validation poussée, selon les recommandations en vigueur pour la validation analytique de ces méthodes, nécessiterait l'utilisation d'un trop grand nombre d'animaux et contredirait l'approche « 3R ». L'approche suivie par le Groupe 15V consiste à rationaliser et à mettre à jour les méthodes actuellement utilisées (en tenant compte de la disponibilité de techniques plus récentes, en veillant à satisfaire au principe des 3R et aux BPF et en réalisant une analyse du risque afin de prévenir la réalisation d'essais coûteux n'étant pas strictement nécessaires) et à proposer des méthodes validées ou des critères pour la validation des paramètres clés.

• **Méthodes alternatives.** En ce qui concerne l'utilisation de méthodes alternatives, les Prescriptions générales précisent que : « [l]es essais et dosages décrits sont les méthodes officielles à partir desquelles sont établies les normes de la Pharmacopée Européenne. D'autres méthodes d'analyse peuvent être utilisées à des fins de contrôle avec l'accord de l'Autorité compétente, à condition que les méthodes permettent de juger, sans équivoque, que les normes des monographies seraient satisfaites si les méthodes officielles étaient appliquées. En cas de doute ou de litige, seules font autorité les méthodes d'analyse de la Pharmacopée Européenne. » (6^e Édition de la Ph. Eur.)

• Des dispositions particulières s'appliquent à la section 1.4 **Choix de la souche vaccinale, Choix de la composition du vaccin** des Prescriptions générales : « La section Production d'une monographie peut définir les caractéristiques d'une souche vaccinale ou de la composition du vaccin. Sauf indication contraire, les méthodes d'essai décrites pour confirmer ces caractéristiques sont données à titre d'exemple de méthodes appropriées. Sous réserve de l'accord de l'Autorité compétente, d'autres méthodes peuvent être utilisées sans validation par rapport à la méthode présentée dans la monographie. » (6^e Édition de la Ph. Eur.)

• **Circonstances particulières pouvant nécessiter la réalisation d'essais supplémentaires.** En cas de besoin, la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* prévoit la possibilité de réaliser des essais supplémentaires sous réserve de l'autorisation de l'Autorité compétente : « *Au cas par cas, sous réserve de l'autorisation de l'Autorité compétente, la nécessité et le choix de certains essais sur le produit final peuvent être reconsidérés si des essais réalisés en cours de fabrication permettent de démontrer que le produit fini satisfait aux exigences de la monographie ou si d'autres essais validés par rapport à l'essai de la Pharmacopée ont été effectués.* »

L'expression « circonstances particulières » peut être interprétée de deux manières :

- circonstances exceptionnelles dans le sens de la survenue d'une situation extraordinaire, qui a dû être justifiée (par exemple, une modification significative du procédé de production),
- circonstances exceptionnelles dans le sens d'un accident survenu au cours du cycle de vie d'un médicament, ayant des conséquences négatives sur le terrain (par exemple, problèmes de sécurité).

Exemples de justifications de la réalisation d'essais supplémentaires (*in vitro* ou *in vivo*) dans le contexte des vaccins vétérinaires :

- modification significative du procédé de production (par exemple, changement de semence, changement de milieu de culture essentiel, changement de mélange [adjuvant], changement d'inactivation, etc.),
- problèmes signalés, par exemple, dans des rapports de pharmacovigilance ou tout problème observé sur le terrain. Cette situation justifierait la réalisation d'une enquête afin d'identifier et de résoudre les problèmes en question.

L'établissement de limites/spécifications robustes pour un nouvel essai peut nécessiter la réalisation parallèle d'un essai déjà existant et du nouvel essai pendant un certain temps.

3.2. MÉTHODES ALTERNATIVES

Les méthodes d'essai prescrites dans les monographies sont les méthodes de référence sur lesquelles basent les normes de qualité. Comme indiqué sous 3.1. EXIGENCES DE PHARMACOPÉE, d'autres méthodes d'analyse peuvent être utilisées pour différentes raisons.

En premier lieu, les méthodes de la Pharmacopée ont été choisies pour une application à tous les produits concernés disponibles au moment de l'élaboration de la monographie. D'autres méthodes existantes peuvent être utilisées s'il est démontré, par validation, que la méthode alternative est équivalente à la méthode officielle ou qu'elle est plus appropriée, conformément aux *Prescriptions générales*. Ainsi, une méthode *in vitro* sera « plus appropriée » en termes de bien-être animal et en accord avec la *Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales* ou à d'autres fins scientifiques. Cette convention a ouvert la voie à la directive 86/609/CEE de l'UE dont les dispositions sont fondées sur la Convention et qui a été adoptée en 1986, puis remplacée par une nouvelle directive 2010/63/UE sur le même sujet, adoptée par l'UE en septembre 2010 et entrée en vigueur en 2013.

D'autre part, les méthodes ont été développées pour une application dans divers laboratoires dotés d'équipements classiques, ce qui n'empêche pas l'utilisation de méthodes alternatives validées.

Les monographies sont révisées périodiquement pour rester en phase avec l'évolution des techniques, mais dans l'attente de ces révisions, de nouvelles méthodes peuvent servir de méthodes alternatives si elles ont été validées et autorisées par les Autorités compétentes.

Utilisation d'animaux : conformément aux dispositions de la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques (1986) et à la directive européenne 2010/63/UE sur ces mêmes principes, les essais prescrits dans la Pharmacopée

Européenne doivent être réalisés de façon à utiliser « le nombre minimal d'animaux pour obtenir des résultats fiables » et à « réduire au minimum toute douleur, souffrance ou angoisse ou tout dommage durable ».

Des points limites plus précoces doivent être utilisés dans la mesure du possible pour tous les essais, même s'ils ne sont pas mentionnés dans une monographie spécifique. En effet, les monographies spécifiques ne font référence aux points limites précoces que lorsque des détails pratiques peuvent être donnés (voir les monographies générales *Vaccins pour usage vétérinaire* et *Immunosérums pour usage vétérinaire*).

Conformément à la Directive 2010/63/UE, les fabricants doivent mettre au point des méthodes *in vitro* pour remplacer les essais sur animaux et, pour la libération des lots particulièrement, utiliser des outils appropriés comme la surveillance de la reproductibilité de la production et une quantification appropriée de l'antigène. Il s'agit donc de l'option de choix dans les monographies. Le chapitre général *Substitution de méthode(s) in vitro aux méthodes in vivo pour le contrôle de la qualité des vaccins (5.2.14)* fournit des orientations pour le remplacement d'une ou plusieurs méthodes *in vivo* par une ou plusieurs méthodes *in vitro*.

S'il est impossible, pour différentes raisons, de mettre au point une méthode alternative universelle, mais qu'au moins une méthode alternative est développée pour la classe ou le type de produit considéré, elle reste l'option privilégiée dans la monographie. Une référence au type de méthode alternative peut alors être indiquée à titre d'exemple de méthode adaptée (9^e Édition de la Ph. Eur.). Ceci n'empêche pas les fabricants de mettre au point d'autres types de méthodes alternatives plus appropriées (par exemple, dès lors qu'une nouvelle technique est disponible).

3.3. CHAPITRES GÉNÉRAUX ET MONOGRAPHIES GÉNÉRALES

Certaines dénominations générales couramment utilisées dans les monographies de vaccins pour usage vétérinaire sont définies dans le chapitre général *Terminologie utilisée dans les monographies sur les produits biologiques (5.2.1)*.

Les monographies générales suivantes s'appliquent aux produits pour usage vétérinaire :

- *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)*, qui s'applique à tous les vaccins pour usage vétérinaire, qu'ils fassent l'objet d'une monographie spécifique ou non ;
- *Immunosérums pour usage vétérinaire (0030)*, qui s'applique à tous les immunosérums pour usage vétérinaire, qu'ils fassent l'objet d'une monographie spécifique ou non.

Ces monographies sont publiées dans la rubrique MONOGRAPHIES GÉNÉRALES de la Pharmacopée Européenne.

Les chapitres généraux suivants, publiés dans les rubriques 2.6. MÉTHODES BIOLOGIQUES et 5.2. TEXTES GÉNÉRAUX SUR LES PRODUITS BIOLOGIQUES s'appliquent chaque fois qu'il leur est fait référence dans une monographie de vaccin/d'immunosérum pour usage vétérinaire :

Méthodes biologiques spécifiques aux produits vétérinaires

- *Principes de détection des virus étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires au moyen de méthodes de culture (2.6.37)*

Textes généraux spécifiques aux produits vétérinaires

- *Élevage de poulets exempts de microorganismes pathogènes spécifiés pour la production et le contrôle de qualité des vaccins (5.2.2)*
- *Élevages sains de poulets pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire (5.2.13)*, qui définit des exigences de qualité offrant des garanties quant à la contamination

par des agents étrangers et rendant obsolète l'essai des agents étrangers effectué sur le produit final

- *Cultures cellulaires utilisées pour la préparation de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4)*
- *Gestion des agents étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires (5.2.5)* : ce chapitre décrit une approche de l'identification, de l'évaluation et de la gestion des risques liés à la présence d'agents étrangers vivants applicable à toutes les matières premières, à l'ensemble du processus de production et au produit fini. Le fabricant peut ainsi élaborer une stratégie cohérente de gestion du risque tout au long du processus de production et recourir à des essais justifiés et adaptés à l'usage prévu à certaines étapes de la production des lots de produit.
- *Évaluation de l'innocuité des vaccins et immunosérums vétérinaires (5.2.6)*
- *Évaluation de l'efficacité des vaccins et immunosérums vétérinaires (5.2.7)*
- *Évaluation de l'innocuité de chaque lot d'immunosérums pour usage vétérinaire (5.2.9)*

Autres méthodes, non restreintes aux produits vétérinaires :

- *Stérilité (2.6.1)*
- *Mycoplasmes (2.6.7)*
- *Pyrogènes (2.6.8)*
- *Endotoxines bactériennes (2.6.14)*

Les méthodes *Stérilité (2.6.1)* et *Mycoplasmes (2.6.7)* sont exigées pour les vaccins vétérinaires et les immunosérums, conformément aux monographies générales.

Le chapitre général *Sécurité virale (5.1.7)* constitue une exception et ne s'applique pas aux médicaments immunologiques vétérinaires, qui sont traités plus en détail dans les monographies ou les chapitres généraux susmentionnés.

Note : les protocoles décrits, par exemple, dans les chapitres supprimés 2.6.24 « *Vaccins viraux aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de semence* » et 2.6.25 « *Vaccins viraux vivants aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de produit final* », étaient adaptés à la recherche d'agents étrangers lorsque ces chapitres étaient en vigueur (c'est-à-dire jusqu'au 1er juillet 2020). Au-delà de cette date, ils peuvent encore être consultés dans les archives en ligne de la Ph. Eur.

3.4. MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES

Les monographies spécifiques de vaccins et d'immunosérums pour usage vétérinaire sont publiées dans la Pharmacopée Européenne par ordre alphabétique du titre, en deux sections distinctes intitulées « Vaccins pour usage vétérinaire » et « Immunosérums pour usage vétérinaire ».

3.5. ÉLABORATION ET MISE À JOUR DES CHAPITRES ET MONOGRAPHIES DE VACCINS ET D'IMMUNOSÉRUMS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

3.5.1. INCLUSION DE NOUVELLES MONOGRAPHIES OU DE NOUVEAUX CHAPITRES GÉNÉRAUX DE VACCINS ET D'IMMUNOSÉRUMS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE DANS LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

Peuvent proposer d'ajouter un nouveau texte au programme de travail :

- le Président de la Commission,
- une délégation,
- une autorité nationale de pharmacopée,
- un groupe d'experts ou un groupe de travail, par l'intermédiaire de son Président,
- le Secrétariat [sur la base, par exemple, d'informations et de données fournies via le *HelpDesk*]

- par un fabricant ou par un utilisateur de la Pharmacopée Européenne],
- des fabricants et autres parties intéressées d'États membres, par l'intermédiaire de leur autorité nationale de pharmacopée,
- des fabricants et autres parties intéressées d'États observateurs, par l'intermédiaire d'une autorité nationale de pharmacopée ou du Secrétariat,
- des fabricants et autres parties intéressées d'États n'ayant ni le statut de membre ni celui d'observateur, par l'intermédiaire du Secrétariat.

La décision d'accepter ou de refuser la proposition revient à la Commission européenne de Pharmacopée qui, si elle l'accepte, inscrit le point considéré au programme de travail du Groupe d'Experts n° 15V (voir le *Règlement intérieur de la Commission européenne de Pharmacopée*).

Une proposition d'inscription d'une monographie de vaccin ou d'immunosérum pour usage vétérinaire au programme de travail du Groupe d'Experts n° 15V n'est acceptée que si le vaccin ou l'immunosérum considéré est produit par plus d'un fabricant et enregistré dans au moins un État membre.

Les monographies de vaccins pour usage vétérinaire sont généralement élaborées pour une seule valence. Il n'est habituellement pas élaboré de monographies de vaccins combinés, et ces derniers doivent satisfaire aux monographies spécifiques relatives à chaque valence présente dans le vaccin.

Étant donné qu'il est généralement tenu compte des normes (en matière d'innocuité et d'efficacité) auxquelles satisfont les vaccins déjà présents sur le marché lors de l'élaboration d'une nouvelle monographie, il n'est pas nécessaire, en présence d'informations suffisantes pour démontrer que le produit est de qualité « Pharmacopée », de soumettre à nouveau ces vaccins à des essais de conformité aux exigences de sections comme Innocuité et Pouvoir immunogène une fois la monographie finalisée et publiée.

Une fois rédigée, la nouvelle monographie est soumise aux parties intéressées pour une consultation par écrit avant enquête publique. Si nécessaire, l'EDQM organise une audition à laquelle sont conviés tous les fabricants du vaccin considéré, qui peuvent participer, faire part de leurs commentaires et exprimer directement leur point de vue aux membres du Groupe 15V. À l'issue de cette consultation, la monographie est révisée et publiée dans *Pharmeuropa* pour enquête publique. Toutes les parties intéressées disposent de trois mois pour transmettre leurs commentaires à leur autorité nationale de pharmacopée (ANP), qui centralise tous les commentaires d'un même pays. Les ANP disposent ensuite de deux mois pour envoyer la compilation des commentaires au Secrétariat de l'EDQM. Les fabricants situés hors Europe, les associations industrielles et les organisations paneuropéennes disposent également de trois mois pour transmettre leurs commentaires au Secrétariat de l'EDQM via le *HelpDesk*. Le Secrétariat de l'EDQM élabore un document consolidé à partir de tous les commentaires reçus.

Il s'écoule environ un an entre la mise à disposition d'un premier projet aux fabricants et la fin de l'enquête publique.

Le Groupe 15V étudie les commentaires consolidés lors de la réunion suivant la fin de la période d'enquête publique.

Une fois ces commentaires étudiés, si aucune modification majeure ni restriction ne sont ajoutées au texte publié pour commentaires, le texte final est proposé pour adoption lors de la session suivante de la Commission. En cas de modification majeure du texte ou d'ajout de restrictions, le texte est republié dans *Pharmeuropa* pour enquête publique.

Si le texte est adopté, il est publié dans la Pharmacopée Européenne six mois après la session de la Commission et mis en application six mois plus tard.

Du fait du temps nécessaire à la réalisation de chacune des étapes, les parties intéressées disposent d'au moins deux ans de la mise à disposition du premier projet à la mise en application de la monographie.

Au cours de cette période, toute étude entreprise ou toute étude de validation exigée peut être planifiée et réalisée, en tenant compte du projet de texte disponible.

Si le texte n'est pas adopté, il est renvoyé au Groupe 15V, avant une éventuelle republication dans *Pharmeuropa*, ou le projet de publication d'une monographie spécifique sur ce produit particulier dans la Pharmacopée Européenne est abandonné.

3.5.2. RÉVISION DES MONOGRAPHIES ET DES CHAPITRES GÉNÉRAUX DE VACCINS ET D'IMMUNOSÉRUMS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Peuvent proposer la révision d'un texte :

- le Président de la Commission,
- une délégation,
- une autorité nationale de pharmacopée,
- un groupe d'experts ou un groupe de travail, par l'intermédiaire de son Président,
- le Secrétariat [sur la base, par exemple, d'informations et de données fournies via le *HelpDesk* par un fabricant ou par un utilisateur de la Pharmacopée Européenne],
- des fabricants et autres parties intéressées d'États membres, par l'intermédiaire de leur autorité nationale de pharmacopée,
- des fabricants et autres parties intéressées d'États observateurs, par l'intermédiaire d'une autorité nationale de pharmacopée ou du Secrétariat,
- des fabricants et autres parties intéressées d'États n'ayant ni le statut de membre ni celui d'observateur, par l'intermédiaire du Secrétariat.

Les demandes de révision sont renvoyées au Groupe d'Experts n° 15V par la Commission européenne de Pharmacopée (voir le *Règlement intérieur de la Commission européenne de Pharmacopée*).

Toute demande de révision doit être justifiée, avec données et documents à l'appui.

Lors de la révision d'une monographie, les normes atteintes par les produits déjà présents sur le marché sont prises en considération.

Une fois la monographie révisée, elle est publiée dans *Pharmeuropa* pour enquête publique. Il n'est généralement pas organisé d'auditions ou de consultation écrite prépublication des parties intéressées pour les textes révisés, sauf si la révision est significative et nécessite une étape de consultation supplémentaire. Toutes les parties intéressées disposent de trois mois pour transmettre leurs commentaires à leur ANP, qui centralise tous les commentaires d'un même pays. Les ANP disposent ensuite de deux mois pour envoyer la compilation des commentaires au Secrétariat de l'EDQM. Les fabricants situés hors Europe, les associations industrielles et les organisations paneuropéennes disposent également de trois mois pour transmettre leurs commentaires au Secrétariat de l'EDQM via le *HelpDesk*. Le Secrétariat de l'EDQM élabore un document consolidé à partir de tous les commentaires reçus.

Le Groupe 15V étudie les commentaires consolidés lors de la réunion suivant la fin de la période d'enquête publique.

Une fois ces commentaires étudiés, si aucune modification majeure ni restriction ne sont ajoutées au texte publié pour commentaire, le texte final est proposé pour adoption lors de la session suivante de la Commission. En cas de modification majeure du texte ou d'ajout de restrictions, le texte est republié dans *Pharmeuropa* pour enquête publique.

Si le texte révisé est adopté, il est publié dans la Pharmacopée Européenne six mois après la session de la Commission et mis en application six mois plus tard.

Du fait du temps nécessaire à la réalisation de chacune des étapes, les parties intéressées disposent d'au moins deux ans de la mise à disposition du premier projet de révision de la monographie à la mise en application de la monographie révisée. Au cours de cette période, toute étude entreprise ou toute étude de validation exigée peut être planifiée et réalisée, en tenant compte du projet de texte disponible.

Si le texte n'est pas adopté, il est renvoyé au Groupe 15V pour une étude/révision supplémentaire, avant une éventuelle republication dans *Pharmeuropa*, ou le projet de révision est abandonné et le texte reste en l'état.

4. CONTENU DES MONOGRAPHIES

4.1 CONTENU DES MONOGRAPHIES DE VACCINS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

4.1.1. SPÉCIFICATIONS GÉNÉRALES

Les *Prescriptions générales* stipulent : « Les substances et préparations qui font l'objet d'une monographie doivent également être conformes aux monographies générales appropriées qui leur sont applicables. En général, les monographies spécifiques ne comportent pas de renvoi aux monographies générales applicables. (...) Les monographies générales et les monographies spécifiques sont complémentaires. Si les dispositions d'une monographie générale ne s'appliquent pas à un produit donné, la monographie spécifique l'indique expressément. »

En conséquence, les exigences de pharmacopée relatives aux vaccins et les essais à effectuer sont ceux qui sont décrits dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* et dans la monographie spécifique concernée, le cas échéant.

Les produits non couverts par une monographie spécifique sont de qualité « Pharmacopée » s'ils sont conformes à la ou aux monographies générales pertinentes. Il revient aux utilisateurs d'identifier la ou les monographies générales qui s'appliquent.

Les monographies spécifiques doivent être utilisées et appliquées en tenant compte des explications, orientations et exigences exposées dans tous les documents mentionnés sous la section 3.3 du présent guide. Il est possible que les monographies spécifiques répètent des exigences spécifiées ailleurs, mais ce n'est généralement pas le cas. Les utilisateurs des monographies doivent donc savoir que, si un point d'ordre général de la monographie *Vaccins pour usage vétérinaire* figure dans une monographie spécifique, mais pas dans une autre, cela ne signifie pas que le point en question n'est pas applicable aux produits couverts par cette dernière monographie. Lorsqu'une exigence est supprimée d'une monographie spécifique, car elle figure dans la monographie générale, il ne s'agit pas d'une révision à la baisse des exigences, mais d'une normalisation visant à éviter les doublons ; l'essai doit donc toujours être effectué.

Les essais effectués sur les lots et les méthodes de titrage utilisés en routine sont supposés être validés par l'utilisateur, conformément aux procédures acceptées, comme celles qui sont indiquées dans les guides techniques de la Pharmacopée.

Les indications suivantes visent à présenter le contexte et à faciliter l'interprétation des monographies générales et spécifiques de vaccins vétérinaires.

4.1.2. SECTIONS DES MONOGRAPHIES

DÉFINITION

Cette section définit le champ d'application de la monographie et son applicabilité aux produits présents sur le marché. La monographie constitue la norme officielle pour tous les produits couverts par cette définition. En outre, dans les monographies spécifiques, la composition du produit est brièvement indiquée.

Dans les monographies spécifiques, le champ d'application est lié au contenu des sections Innocuité et Pouvoir immunogène de la monographie. Ainsi, s'il est fait mention d'une protection passive dans la section Définition, la section Pouvoir immunogène devra comprendre un essai démontrant que le vaccin est doté d'une telle capacité. Des vaccins autorisés contenant une substance active couverte par une monographie spécifique, mais d'un type qui sort du champ d'application de la monographie existante, peuvent donner lieu à une révision de la monographie ou à l'élaboration d'une nouvelle monographie. Si un produit est hors champ d'application d'une monographie spécifique, la monographie ne lui est pas applicable. Dans ce cas, seule s'applique la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

PRODUCTION

Cette section s'adresse principalement aux fabricants. Elle présente les informations et principes relatifs aux points devant être pris en considération lors de la production du vaccin, au type d'essais supposés être effectués au cours du développement du produit, aux essais de routine pouvant être réalisés en cours de production, et aux essais pouvant être effectués sur chaque lot par les fabricants, dans le cadre des essais de contrôle visant à garantir que le produit est de qualité « Pharmacopée ». Les essais de développement fournissent, aux fabricants, des indications quant à la façon de démontrer la valeur clinique et l'efficacité de leurs produits. La section peut, en outre, contenir des conseils sur la manière de démontrer l'innocuité des produits, ainsi que des informations relatives au traitement de certains aspects particuliers, comme la possible excrétion des organismes d'un vaccin vivant.

Pour traiter ces points, la section Production des monographies spécifiques et générales décrit un ensemble d'exigences et d'informations relatives à des aspects particuliers du procédé de fabrication (pouvant, par exemple, être liés aux matières premières, au processus même de fabrication et à sa validation, à son contrôle, aux essais en cours de production) qui permettent notamment de démontrer la reproductibilité de la production. Certains de ces sujets doivent être traités directement pour la préparation ou le contrôle de chaque lot (par exemple, éléments liés à la méthode de production ; certains détails concernant la conduite de l'essai d'inactivation) ; d'autres sont à traiter pendant le développement du produit immunologique.

Cette section est divisée en différentes sous-sections et les éléments abordés dans chacune d'entre elles doivent être traités par le fabricant, mais, en raison de la nature consultative de cette section, il est libre de les traiter en utilisant une méthode différente de celle qui est décrite dans la monographie. Ceci dit, les essais de développement et les essais effectués sur le lot doivent être réalisés de manière à garantir que le produit et chaque lot présent sur le marché sont de qualité « Pharmacopée ». (Voir aussi les commentaires concernant les essais effectués sur chaque lot et l'essai d'activité, ci-après.)

Le concept de reproductibilité de la production, dans le contexte des 3R, est pris en compte dans les Dispositions générales et repris dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* où il est fait spécifiquement référence à un procédé de fabrication produisant de façon reproductible des lots finals équivalents à un lot final répondant aux critères de la Pharmacopée. Pour les milieux, il est fait référence à une « formulation normalisée », dans le contexte de la reproductibilité de la production. De plus, outre la composition qualitative, la composition quantitative des milieux utilisés doit être enregistrée.

Le concept de reproductibilité de la production permet une approche axée sur la gestion du risque pour le contrôle des agents étrangers, tant en cours de production que sur le produit final. À ce titre, la monographie générale encourage l'utilisation de méthodes de détection des agents étrangers adaptées à l'usage prévu, comme les méthodes moléculaires ou de culture cellulaire. La logique de gestion du risque constitue également la base du chapitre 5.2.5 *Gestion des agents étrangers dans les MIV*. Ce chapitre décrit les facteurs à prendre en compte lors de l'évaluation des risques posés par les matières premières biologiques ainsi que les stratégies de contrôle et de gestion à adopter. Le recours à ces stratégies peut permettre de justifier l'absence d'essais de routine sur les lots finals pour détecter la présence d'agents étrangers. L'annexe 1 du chapitre 5.2.5. énumère pour diverses espèces les agents spécifiques à prendre en compte dans une évaluation du risque et l'annexe II donne un exemple d'arbre de décision pour la stratégie de contrôle des substrats, indépendamment des espèces cibles et sources.

L'introduction du chapitre général 5.2.13 *Élevages sains de poulets pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire* donne un exemple de la manière dont l'évaluation du risque et le concept de reproductibilité peuvent être utilisés. Le chapitre 5.2.13 définit des exigences de qualité en amont de la production de vaccins inactivés, offrant des garanties quant à la contamination par des agents étrangers et rendant obsolète l'essai des agents étrangers spécifiés effectué sur chaque lot de produit final. En ce qui concerne les vaccins viraux vivants produits sur des œufs EOPS, sous réserve que le statut EOPS ait été confirmé de manière appropriée, il n'est pas nécessaire d'effectuer d'essai sur le lot de produit final. Quant aux vaccins viraux vivants produits à partir de lignées cellulaires dans lesquelles l'absence d'agents étrangers a été démontrée par une évaluation du risque ou par des essais, il n'est pas nécessaire de contrôler la présence d'agents étrangers sur le produit final (voir annexe II, point 5.2.5).

Dans les monographies générales et spécifiques, les éléments sont décrits comme suit :

2-1. MATIÈRE PREMIÈRE

Cette sous-section se concentre sur la qualité des matières premières et sur le procédé de production. Dans la **monographie générale**, elle comprend des exigences spécifiques concernant :

- la matière première,
- le substrat de production,
- les milieux utilisés pour la préparation des lots de semence et pour la production [l'utilisation d'antibiotiques pendant la production de vaccins est toujours autorisée, sous réserve qu'elle ait fait l'objet d'une évaluation],
- les lots de semence, ainsi que la multiplication et les contrôles les concernant (origine, identification, pureté ou agents étrangers),
- le procédé d'inactivation (cinétique d'inactivation, agents d'inactivation, essais des bactéries/virus vivant(e)s résiduel(le)s, détoxification).

En ce qui concerne les exigences relatives à l'essai des agents étrangers, il convient de se référer au chapitre 5.2.5. *Gestion des agents étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires*.

En ce qui concerne le contrôle de l'inactivation, un premier essai doit être effectué sur l'antigène en vrac immédiatement après l'étape d'inactivation (voir section 2.3.2 de la monographie générale).

Les conditions dans lesquelles le deuxième essai des bactéries/virus vivant(e)s résiduel(le)s peut être omis pour la libération des lots sont stipulées dans la monographie générale Vaccins pour usage vétérinaire (section 3.10).

La **monographie spécifique** peut fournir des informations supplémentaires comme :

- le procédé de production : culture séparée des différentes souches de vaccin, possibilité d'utiliser des parties de l'antigène, d'ajouter un adjuvant, etc.,
- la qualité du substrat, en référence aux chapitres *Cultures cellulaires utilisées pour la préparation de vaccins pour usage vétérinaire* (5.2.4), *Élevages de poulets exempts de*

1 *microorganismes pathogènes spécifiés pour la production et le contrôle de qualité des vaccins*
 2 *(5.2.2) et Élevages sains de poulets pour la production de vaccins inactivés pour usage*
 3 *vétérinaire (5.2.13),*

- 4 • les contrôles à effectuer sur les lots de semence [c.-à-d., *détection des virus étrangers dans les*
 5 *MIV (2.6.37)],*
- 6 • la méthode de contrôle des bactéries/virus vivant(e)s résiduel(le)s et/ou de détoxification de la
 7 récolte d'antigènes.

9 2.2. CHOIX DE LA COMPOSITION VACCINALE ET CHOIX DE LA SOUCHE VACCINALE

11 Cette sous-section fait référence aux essais d'innocuité et d'efficacité à effectuer pendant le
 12 développement d'un vaccin, comme décrit dans les chapitres 5.2.6 et 5.2.7.

14 Pour faciliter la lecture de la monographie générale, deux sous-sections ont été ajoutées : 2-2-1. *Études*
 15 *d'innocuité et d'efficacité réalisées en cours de développement* et 2-2-1-2. *Informations liées à la*
 16 *réalisation des études d'innocuité et d'efficacité.* Ces essais sont habituellement réalisés une fois au
 17 cours du cycle de vie d'un vaccin. En conséquence, le nombre d'animaux indiqué dans les
 18 exemples de protocoles proposés concilie l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux et
 19 l'obtention d'essais valides. Ils se basent sur les lignes directrices du VICH, dans les cas
 20 appropriés et en l'absence de justification contraire. Ainsi, si le nombre d'animaux requis
 21 avant l'entrée en vigueur des lignes directrices du VICH était inférieur, ce nombre a été
 22 maintenu.

23 Sauf indication contraire, les méthodes d'essai données pour la vérification de ces caractéristiques, et
 24 les limites d'acceptation le cas échéant, sont fournies à titre d'information comme exemples de
 25 méthodes et de limites associées appropriées. Néanmoins, les essais de développement doivent être
 26 effectués de manière à garantir que le produit est de qualité « Pharmacopée ».

28 De plus amples explications sur les interactions entre les différents textes publiés dans la Pharmacopée
 29 Européenne pour établir l'efficacité des vaccins sont fournies ci-après (voir section 5. RELATION
 30 ENTRE LES MONOGRAPHIES GÉNÉRALES/CHAPITRES GÉNÉRAUX ET LES
 31 MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES dans le présent guide).

33 *Note* : pour un essai effectué au cours du développement d'un vaccin, l'expression « qui sera
 34 recommandé » est utilisée en remplacement de la mention « recommandé ». En effet, à ce stade, les
 35 voies et méthodes d'administration, l'âge des animaux et les schémas de vaccination restent encore à
 36 déterminer. C'est d'ailleurs le but de ces essais.

38 Dans cette sous-section de la **monographie générale**, des orientations sont données pour un certain nombre
 39 d'autres domaines, notamment :

- 41 • les voies et méthodes d'administration et les catégories d'animaux pertinentes pour effectuer les
 42 essais de développement ;
- 43 • l'utilisation de conservateurs antimicrobiens ;
- 44 • les exigences de stabilité – il est mentionné qu'il doit être fourni les résultats des déterminations
 45 du titre viral, du nombre de bactéries ou de l'activité, effectuées sur trois lots à intervalles
 46 réguliers, jusqu'à trois mois au-delà de la date de péremption, ainsi que, le cas échéant, les
 47 résultats de mesures de la teneur en humidité, d'essais sur les adjuvants et d'essais chimiques
 48 (mais pas nécessairement à la même fréquence). Il convient de noter que, bien que les lots de
 49 produit soient supposés être conformes à toutes les exigences de la section Essais effectués sur
 50 chaque lot jusqu'à leur date de péremption, dans le cas de certaines exigences (comme celles liées
 51 à l'inactivation, aux agents étrangers ou à la stérilité), ceci n'implique pas que les études de stabilité
 52 comprennent des contrôles répétés jusqu'à la date de péremption. Des précisions quant à la
 53 manière d'utiliser les études de stabilité, aux attentes en matière de stabilité des intermédiaires
 54 et à la définition des paramètres appropriés de formulation et de libération ont été ajoutées ;

- la **formulation** (section 2-2-4). Pour les vaccins vivants, une précision quant au titre/nombre de microorganismes à la libération a été ajoutée. De plus, des exigences relatives aux vaccins inactivés ont été ajoutées.

Les monographies spécifiques comprennent des informations sur la conduite des essais d'innocuité et d'efficacité au cours du développement :

- **Innocuité.** Les exigences détaillées dans le chapitre 5.2.6 doivent être traitées. La monographie spécifique peut apporter des détails techniques sur certains essais, afin de fournir des conseils quant à un protocole de travail jugé approprié. Pour les vaccins vivants, par exemple, des détails sont habituellement donnés sur la conduite de l'essai d'augmentation de la virulence.
- **Efficacité.** Les exigences détaillées dans le chapitre 5.2.7 doivent être traitées. Des explications supplémentaires figurent dans la section 5. **RELATION ENTRE LES MONOGRAPHIES GÉNÉRALES/CHAPITRES GÉNÉRAUX ET LES MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES** du présent guide.

Ces essais sont menés au cours du développement du produit et ne sont généralement pas décrits dans les monographies de la Pharmacopée Européenne. Ils figurent dans les monographies de vaccins pour usage vétérinaire, car la variabilité des antigènes est plus grande dans les vaccins vétérinaires que dans les vaccins humains, bien plus normalisés. Il existe, en outre, une plus grande diversité de vaccins et un plus grand nombre de fabricants de vaccins vétérinaires que de vaccins humains.

Comme indiqué dans les monographies, il convient de prêter attention au titre ou à l'activité des lots utilisés dans les études d'innocuité et d'efficacité ou du pouvoir immunogène. Si des vaccins combinés sont testés, les fabricants peuvent être amenés à prendre des mesures particulières pour traiter ce point, en choisissant, par exemple, des lots différents pour les essais afin de garantir que le composant testé satisfait aux exigences.

2-3. PRÉPARATION DU VACCIN

Cette sous-section fait référence aux différentes méthodes de préparation des vaccins (multiplication et récolte des antigènes bactériens et viraux, inactivation, préparation du vrac final et du lot final).

2-4. ESSAIS DU FABRICANT

Cette sous-section est consacrée aux essais pouvant être effectués par le fabricant (ou d'autres personnes) dans le cadre des essais visant à démontrer que chaque lot est de qualité « Pharmacopée ». Ces essais garantissent, en partie, que le lot serait conforme aux exigences de pharmacopée définies par les essais figurant dans la section Essais effectués sur chaque lot.

Cette section contient différents types d'essais, selon la nature du produit. Par exemple, les monographies spécifiques de vaccins bactériens peuvent prescrire un essai des endotoxines bactériennes.

Certains essais décrits sont des essais en cours de production qui ne peuvent être réalisés qu'avant la formulation finale (par exemple, vérification de la teneur en antigènes clés dans le vrac) et qui s'ajoutent aux essais pouvant être effectués par un analyste indépendant. D'autres essais figurent dans cette section, car le fabricant peut être en mesure d'effectuer un essai plus approprié, pour une raison ou une autre, que l'essai effectué par un analyste indépendant ; l'essai d'activité du lot (plutôt que l'essai d'activité – voir ci-après) en est un exemple. Pour des raisons pratiques, un fabricant peut choisir d'effectuer un essai en amont plutôt que sur le produit final, même si l'essai est prescrit dans la section Essais effectués sur chaque lot, sous réserve que l'essai ainsi réalisé apporte une garantie égale ou supérieure de la qualité « Pharmacopée » du lot de produit final. Cette section de la monographie générale explique également que l'essai ou le titrage d'activité est supposé être effectué sur chaque lot (au lieu de l'essai décrit sous Activité).

La section Essais du fabricant des **monographies spécifiques** regroupe les essais spécifiques au produit.

Elle ne donne en général pas de limite chiffrée, car le fabricant doit établir ces limites sur la base des valeurs observées à partir de lots de vaccin dont l'innocuité et/ou l'efficacité ont été démontrées. Les essais les plus couramment indiqués dans les **monographies spécifiques**.

- Teneur en antigène : dans les limites qui ont été démontrées aptes à permettre la préparation de vaccins satisfaisants. *La formulation du vaccin est fondée, dès que possible, sur la teneur en antigène déterminée sur la récolte avant ou après l'inactivation et/ou le traitement ultérieur, le cas échéant.*
- Endotoxines bactériennes : la quantité maximale acceptable est celle qui est obtenue sur un lot de vaccin jugé satisfaisant lors des essais d'innocuité.
- Activité du lot : essai autre que l'essai d'activité pouvant être effectué par le fabricant en contrôle de routine pour la libération des lots (voir ci-après pour en savoir plus).

Comme pour les autres éléments de la section Production, le fabricant n'est pas tenu de contrôler les lots d'antigène et/ou le produit final en utilisant les essais décrits dans cette section. Cependant, les essais proposés dans la sous-section Essais du fabricant illustrent les essais pouvant être intégrés à un régime de contrôle de sensibilité appropriée pour démontrer que chaque lot de produit est de qualité « Pharmacopée ». Quel que soit le système de contrôle adopté par le fabricant pour chaque lot d'antigène et/ou pour le produit final, il doit être conçu de manière à fournir le niveau exigé de garantie de la conformité de chaque lot.

Activité du lot : cette sous-section de la monographie générale explique que l'essai décrit sous Activité n'est habituellement pas approprié pour le contrôle de routine des lots. Un essai alternatif peut donc être effectué par le fabricant pour le contrôle de routine relatif à la libération des lots. Cet essai doit apporter l'assurance que le lot satisferait aux exigences de l'essai d'activité s'il lui était appliqué. Le modèle proposé est fourni à titre d'exemple de méthode satisfaisante. Une validation par le fabricant est nécessaire pour le produit considéré. L'essai utilisé doit permettre de déceler les vaccins sous-potents. Afin d'encourager les fabricants à mettre au point des méthodes *in vitro*, le premier modèle décrit peut être *in vitro*, même s'il n'est pas disponible pour tous les produits.

Il convient de noter que la méthode *in vivo* reste prescrite dans la monographie tant que l'évaluation des produits par des méthodes *in vitro* uniquement est impossible et tant que la communauté scientifique considère la méthode *in vivo* comme la méthode de choix.

Pour les vaccins vivants, une détermination du titre en virus ou du nombre de bactéries est exigée par les monographies spécifiques et la monographie générale concernées, et la question est supposée être traitée en fixant un critère d'acceptation approprié pour cet essai. À cette fin :

- au cours des études de développement, le titre viral ou le nombre de bactéries minimum acceptable doit être établi, sur la base des déterminations effectuées sur le ou les lots de vaccin ayant servi à l'essai d'activité ou à d'autres études d'efficacité,
- la perte observée pendant des études de stabilité doit s'ajouter à cette valeur pour garantir que la teneur ne sera pas inférieure au titre viral/nombre de bactéries minimum acceptable à la date de péremption,
- il doit être démontré que chaque lot contient, à la libération, au minimum le titre viral/nombre de bactéries calculé.

Pour les vaccins inactivés, un essai d'activité approprié effectué sur chaque lot est supposé être développé pour une utilisation de routine, en remplacement de l'essai d'activité. Les critères d'acceptation doivent être établis par corrélation avec les résultats obtenus sur un lot démontré satisfaisant dans l'essai d'activité. Dans la plupart des monographies spécifiques de vaccins inactivés, un exemple d'essai d'activité effectué sur chaque lot est fourni. Il est généralement décrit en détail et peut suggérer des méthodes d'essai alternatives. Pour les vaccins inactivés, le développement de méthodes *in vitro* est recommandé, sous réserve que :

- des paramètres clés en cours de production soient définis et contrôlés,

- des essais de contrôle en cours de production (notamment la quantification de l'antigène après inactivation et/ou concentration, le cas échéant) et la formulation ciblée du produit final aient été réalisés.

L'activité dépend du pouvoir immunogène de l'antigène vaccinal ainsi que de la réaction inflammatoire costimulante induite par l'adjuvant. Dans un modèle d'essai *in vivo*, le pouvoir immunogène et l'induction inflammatoire seront mesurés simultanément et il est donc possible qu'une méthode de remplacement *in vitro* implique plusieurs essais pour déterminer l'activité, comme par exemple un essai pour la quantification de l'antigène et un autre essai pour la quantification et/ou la fonctionnalité de l'adjuvant.

Dans tous les cas, les essais sont fournis à titre d'exemple du type d'essai pouvant être effectué ; comme il est expliqué sous 3.1 EXIGENCES DE PHARMACOPÉE dans le présent guide, ces exemples ne sont pas validés en tant que tels. Le fabricant doit développer un essai approprié pour une utilisation pour la libération des lots. La méthode doit être précisément spécifiée. Si un essai sur des animaux de laboratoire est nécessaire, des informations plus spécifiques, comme un schéma de doses fixé et un intervalle donné entre la vaccination et l'échantillonnage, doivent être incluses dans la description. Une étude de validation indépendante, liée à une étude d'efficacité, est effectuée pour démontrer que la méthode et les critères d'acceptation proposés sont appropriés. Elle doit garantir que chaque lot satisfaisant à l'essai d'activité du lot satisferait également à l'essai d'activité spécifié dans la monographie ou, en l'absence de monographie spécifique, qu'il est d'efficacité acceptable. L'essai doit permettre de déceler les lots de vaccins sous-potents.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

Cette sous-section est consacrée aux essais pouvant être effectués par le fabricant (ou d'autres personnes) dans le cadre des essais visant à démontrer que chaque lot est de qualité « Pharmacopée ». Ces essais sont conçus pour garantir, en partie, que le lot serait conforme aux exigences de pharmacopée.

En tenant compte des systèmes de qualité en place, de l'évolution des connaissances scientifiques et de la compréhension des produits, des procédés de fabrication et de leurs contrôles, le choix des essais à effectuer peut être reconsidéré lors de l'évaluation de la conformité aux monographies de la Pharmacopée, conformément aux Prescriptions générales. Au cas par cas, sous réserve de l'autorisation de l'Autorité compétente, le choix et la nécessité de réalisation de certains essais sur le produit final peuvent être reconsidérés si des essais réalisés en cours de production donnent une garantie au moins équivalente de la conformité du lot final ou si des essais alternatifs validés par rapport à l'essai de la Pharmacopée ont été effectués. Le chapitre 5.2.5 *Gestion des agents étrangers dans les MIV*, permet l'application d'une stratégie cohérente de gestion du risque lié à la présence d'agents étrangers tout au long du processus de production. Le nombre total d'essais effectués en cours de production et sur le produit final peut ainsi être réduit grâce à un processus de réduction des risques (approvisionnement en matières premières, normes de fabrication, par exemple) et d'identification des risques qui permet de cibler les essais sur les éléments présentant un risque au moyen d'essais adaptés à l'usage prévu.

Cette section contient différents types d'essais, selon la nature du produit.

Elle contient des informations sur les essais qui doivent être effectués en routine et sont applicables à une grande gamme de vaccins (c.-à-d., essais physiques, essais chimiques, pH et eau).

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, l'essai d'identification du vaccin par induction de la production d'anticorps chez les animaux n'est pas exigé pour tous les vaccins inactivés, ce qui permet à l'utilisateur d'identifier le ou les antigènes à l'aide de méthodes appropriées, comme les techniques d'amplification des acides nucléiques (2.6.21). Cette modification permet aux fabricants de remplacer les essais sur animaux par des essais *in vitro* (le cas échéant) et renforce l'idée que ces essais peuvent être associés à l'essai d'activité du lot.

Contamination bactérienne et fongique (section 3-8). Cette section, également incluse dans les monographies spécifiques associées, remplace la section Stérilité.

Agents étrangers (section 3-9). L'exigence d'absence d'agents étrangers dans le vaccin est stipulée dans la monographie générale. La stratégie de gestion du risque décrite dans le chapitre 5.2.5 permet de satisfaire à cette exigence en combinant la gestion du risque et des essais adaptés à l'usage tout au long du processus de production et sur le produit final.

Les essais sont habituellement spécifiques au produit. Aucune limite chiffrée n'est généralement indiquée, car le fabricant doit établir ces limites sur la base des valeurs observées à partir de lots de vaccin dont l'innocuité et/ou l'efficacité ont été démontrées.

Cette section de la **monographie générale** comprend des éléments d'explication ou de qualification des essais du formaldéhyde libre, du phénol, d'identification, de stérilité, des mycoplasmes, des agents étrangers, d'innocuité et d'activité.

Dans les **monographies spécifiques**, elle comprend les essais et exigences auxquels tous les lots de produit doivent satisfaire jusqu'à leur date de péremption. En conséquence, tout lot présent sur le marché, s'il est testé par un analyste indépendant, doit être conforme à ces exigences.

Dans le cadre de la libération des lots par le fabricant, il n'est pas nécessaire d'effectuer les essais décrits sur chaque lot si des essais en cours de production ou d'autres essais sur le produit final apportent une garantie égale ou supérieure de la conformité du lot ou si des essais alternatifs validés par rapport à la méthode de la Pharmacopée ont été effectués. En outre, la spécification de libération du fabricant ou la spécification du produit final pour un produit particulier peuvent être plus strictes que les spécifications de la monographie. Le cas peut se présenter, par exemple, pour accommoder les pertes survenant avant la date de péremption, pour refléter le minimum démontré efficace ou pour garantir la reproductibilité des lots.

À quelques exceptions près, les monographies spécifiques comprennent une section intitulée « Activité ». Elle fait en général référence à l'essai décrit sous Pouvoir immunogène. L'essai d'activité est inclus dans la monographie comme un essai pouvant être effectué sur n'importe quel lot et une seule voie d'administration recommandée est donc utilisée à cet effet.

4. CONSERVATION

La monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* stipule des exigences générales. Il n'est inclus de section Conservation dans une monographie spécifique qu'en cas de conservation particulière du vaccin considéré. Sauf indication contraire dans une monographie spécifique, la conservation des vaccins est supposée conforme à celle qui est décrite dans la monographie générale. Si d'autres conditions de conservation que celles qui figurent dans la monographie générale s'appliquent, elles sont précisées dans la monographie spécifique.

5. ÉTIQUETAGE

Les exigences d'étiquetage appropriées décrites dans la monographie générale s'appliquent à tous les vaccins pour usage vétérinaire. Dans certains cas, des informations supplémentaires peuvent être nécessaires pour un vaccin particulier, pour permettre, par exemple, l'application d'un essai spécifique. Ces informations sont alors incluses dans la section Étiquetage de la monographie spécifique et s'ajoutent aux exigences de la monographie générale.

Le statut de la section Étiquetage est défini dans les Prescriptions générales : « *D'une manière générale, l'étiquetage des médicaments est régi par des accords internationaux et des règlements supranationaux ou nationaux. Les indications données sous Étiquetage ne constituent donc pas une liste exhaustive et, par ailleurs, seules sont obligatoires, aux fins de la Pharmacopée, les indications d'étiquetage nécessaires pour démontrer la conformité ou non-conformité à la monographie. Toute autre information est donnée à titre de recommandation. Lorsque le terme "étiquette" est employé dans la*

Pharmacopée, les indications peuvent figurer sur le récipient, l'emballage, une notice qui accompagne l'emballage ou un certificat d'analyse qui accompagne le produit, selon la décision de l'Autorité compétente. »

4.2. RÉSUMÉ DU CONTENU DE LA MONOGRAPHIE GÉNÉRALE IMMUNOSÉRUMS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

La monographie générale *Immunosérums pour usage vétérinaire (0030)* présente, de façon générale, mais détaillée, les exigences et points devant être pris en considération par les fabricants dans la préparation et le contrôle des lots de tous les immunosérums. Contrairement aux vaccins vétérinaires, la majorité des exigences, y compris les essais à effectuer sur les lots de produit, figurent dans la monographie générale. Les monographies spécifiques sont peu nombreuses et contiennent une quantité limitée d'informations supplémentaires. Bien que leur contenu diffère, les sections Définition, Conservation et Étiquetage peuvent être interprétées de manière similaire aux informations équivalentes de la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)*.

Les exigences de pharmacopée relatives aux immunosérums et les essais à effectuer sont ceux qui sont décrits dans la monographie générale *Immunosérums pour usage vétérinaire (0030)* et dans la monographie spécifique concernée, le cas échéant.

La section Production décrit des exigences et des informations spécifiques concernant les points à traiter pour la production d'immunosérums. Il s'agit notamment de la sélection des animaux sources, du suivi et du contrôle, sur ces animaux, de l'absence d'agents étrangers, de l'immunisation des animaux sources et de la préparation du produit final.

Des informations générales sur les essais d'innocuité et d'efficacité au cours du développement qui doivent être effectués pour démontrer la conformité de la composition du produit figurent dans les chapitres généraux *Évaluation de l'innocuité des vaccins et immunosérums vétérinaires (5.2.6)* et *Évaluation de l'efficacité des vaccins et immunosérums vétérinaires (5.2.7)* et certaines autres informations, moins nombreuses, sont indiquées dans les monographies spécifiques, comme les exigences minimales des essais d'activité.

5. RELATION ENTRE LES MONOGRAPHIES GÉNÉRALES/CHAPITRES GÉNÉRAUX ET LES MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES

La monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* est applicable à tous les vaccins pour usage vétérinaire et la monographie générale *Immunosérums pour usage vétérinaire (0030)*, à tous les immunosérums pour usage vétérinaire. La mention « vaccin » ou « immunosérum » dans le titre d'une monographie spécifique rend applicable la monographie générale concernée, mais les dispositions des monographies générales s'appliquent aussi aux vaccins/immunosérums vétérinaires ne faisant l'objet d'aucune monographie spécifique dans la Pharmacopée Européenne.

Les monographies générales prescrivent des exigences essentielles, qui complètent et élargissent les exigences contenues dans les monographies de produits spécifiques (vaccins/immunosérums). Les monographies générales contiennent des informations sur l'interprétation des exigences auxquelles il est fait référence dans les monographies spécifiques. Les auteurs et utilisateurs des monographies spécifiques doivent être familiers du contenu des monographies générales concernées pour pouvoir utiliser correctement les monographies spécifiques.

Les exigences énumérées dans les monographies générales ne sont généralement pas répétées dans les monographies spécifiques, c'est-à-dire qu'il n'est pas fait référence à la monographie générale dans les monographies spécifiques de vaccins/immunosérums, sauf pour lever une ambiguïté.

Comme indiqué précédemment, les exigences contenues dans d'autres chapitres généraux, comme les exigences relatives aux cultures cellulaires, peuvent être rappelées par l'inclusion d'un renvoi dans une monographie. Les informations générales relatives aux essais d'innocuité et d'efficacité au cours du développement, qui doivent être effectués pour démontrer la conformité de la composition du produit, figurent dans les chapitres généraux *Évaluation de l'innocuité des vaccins et immunosérums vétérinaires (5.2.6)* et *Évaluation de l'efficacité des vaccins et immunosérums vétérinaires (5.2.7)*. Dans certains cas, les dispositions prévues par d'autres monographies générales sont également applicables, comme celles de la monographie *Produits comportant un risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales (1483)*.

La relation entre les différents textes est complexe, mais les textes généraux constituent une partie essentielle des exigences de la Pharmacopée Européenne.

L'examen des textes faisant référence aux exigences relatives à l'étude et à l'établissement de l'efficacité des vaccins donne un exemple de la complexité de l'interconnexion des textes.

La section Choix de la composition vaccinale et choix de la souche vaccinale de la monographie générale est liée à la section Choix de la composition vaccinale des monographies spécifiques de vaccins inactivés et à la section équivalente, Choix de la souche vaccinale, des monographies de vaccins vivants.

Dans la **monographie générale**, cette section couvre plusieurs sujets, comme :

- des notes explicatives sur les exigences générales relatives à la conduite des études de développement,
- les termes utilisés et la relation entre les essais du pouvoir immunogène et d'activité décrits dans les monographies spécifiques,
- un renvoi aux exigences générales concernant l'efficacité incluses dans le chapitre 5.2.7.

Dans la plupart des **monographies spécifiques**, cette section comporte une référence générale à la nécessité de respecter les exigences du chapitre *Évaluation de l'efficacité des vaccins et immunosérums vétérinaires (5.2.7)*. En outre, de nombreuses monographies détaillent le ou les essais du pouvoir immunogène qui doivent être effectués dans le cadre des travaux entrepris pour contrôler le produit et pour démontrer son efficacité, au cours du développement, conformément aux exigences du chapitre 5.2.7. Ces essais du pouvoir immunogène comportent des exigences spécifiques, qui reflètent des paramètres dont

l'évaluation est jugée importante, et les résultats attendus des études de l'efficacité des produits du type considéré.

En tenant compte des informations données dans les monographies générales et spécifiques, dans le chapitre général 5.2.7 et dans les *Prescriptions générales*, il apparaît clairement que :

- l'efficacité du vaccin doit être étudiée conformément aux exigences du chapitre 5.2.7 ;
- un essai du pouvoir immunogène est exigé dans le cadre des études visant à établir l'efficacité du vaccin ;
- la méthode d'essai indiquée pour étudier le pouvoir immunogène du vaccin et démontrer, le cas échéant, sa conformité à des limites d'acceptation spécifiées, est fournie à titre d'information, comme exemple de méthode et de limites associées appropriées. Sous réserve de l'approbation de l'Autorité compétente, d'autres méthodes d'essai peuvent être utilisées sans validation par rapport à la méthode présentée dans la monographie (voir les *Prescriptions générales*, section 1.4). Les critères d'acceptation des essais donnés en exemple dans les monographies indiquent les normes minimales de pharmacopée que les résultats de méthodes d'essai alternatives sont supposés atteindre pour les produits couverts par le champ d'application de la monographie spécifique considérée ;
- pour satisfaire aux obligations juridiques, tout lot de produit sur le marché doit être conforme aux exigences de l'essai d'activité dans la section Essais effectués sur chaque lot de la monographie spécifique, s'il lui est appliqué.

6. TABLEAU RÉCAPITULATIF DU STATUT DES DIVERSES SECTIONS DES MONOGRAPHIES

Section	Statut
1. DÉFINITION	Définit le champ d'application de la monographie.
2. PRODUCTION	
2.1. Préparation du vaccin	Obligatoire
2.2. Choix de la composition vaccinale	
Il doit être démontré que le vaccin possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes	La réalisation des essais destinés à établir l'innocuité et l'efficacité, conformément aux chapitres 5.2.6 et 5.2.7, est obligatoire, mais les essais décrits dans les monographies spécifiques sont donnés comme exemples de méthodes appropriées.
2.2.1. Innocuité Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration recommandées	Obligatoire
Essai d'innocuité détaillé	Conseillé : la description de l'essai est donnée comme exemple d'une méthode appropriée. Si l'essai est effectué comme décrit, il sera acceptable pour les Autorités compétentes des États membres de la Ph. Eur.
2.2.2. Retour à la virulence	Conseillé : si l'essai est effectué comme décrit, il sera acceptable pour les Autorités compétentes des États membres de la Ph. Eur.
2.2.3. Pouvoir immunogène Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration recommandées/pour chacune des espèces, catégories, etc.	Obligatoire

Section	Statut
Essai détaillé du pouvoir immunogène	Conseillé : la description de l'essai est donnée comme exemple d'une méthode appropriée. Si l'essai est effectué comme décrit, il sera acceptable pour les Autorités compétentes des États membres de la Ph. Eur. Si le pouvoir immunogène doit être démontré pour différentes voies/espèces/catégories, une méthode alternative (p. ex., sérologie) peut être appliquée après la démonstration initiale de la conformité à l'essai donné, sous réserve de l'agrément de l'Autorité compétente.
Conservateurs antimicrobiens	Obligatoire
Stabilité	Obligatoire
2.4. Essais du fabricant (vaccins inactivés)	La vérification des paramètres listés est obligatoire. Les méthodes sont données comme exemples de méthodes appropriées.
Bactéries/virus vivant(e)s résiduel(le)s et/ou essai de détoxication	La vérification de l'inactivation est obligatoire.
Activité du lot	La vérification de l'activité est obligatoire. Le modèle proposé est donné comme exemple de méthode satisfaisante. Une validation par le fabricant est nécessaire pour le produit considéré. L'essai utilisé doit permettre de déceler les vaccins sous-potents.
Endotoxines bactériennes (vaccins bactériens)	Obligatoire
3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT	Obligatoires. S'appliquent jusqu'à la date de péremption. Les essais ne sont pas nécessairement effectués sur chaque lot pour la libération des lots.
3.1. Identification	Doit être conforme, si testé ; un essai alternatif peut être utilisé.
3.2. Formaldéhyde/phénol	Doit être conforme, si testé.
3.3. Stérilité/contamination bactérienne et fongique	Doit être conforme, si testé, par exemple une libération paramétrique peut être appliquée.
3.4. Agents étrangers (vaccins viraux)	Doit être conforme, si testé.
3.5. Mycoplasmes	Doit être conforme, si testé.
3.7. Inactivation — Bactéries/virus vivant(e)s résiduel(le)s (vaccins inactivés) Titre viral/nombre de bactéries vivantes (vaccins vivants)	Doit être conforme, si testé — peut être testé en amont. Cet essai peut ne pas être effectué pour la libération des lots, comme indiqué dans la monographie <i>Vaccins pour usage vétérinaire (0062)</i> .
3.8. Activité	Doit être conforme, si testé. L'essai détaillé est donné comme exemple de méthode appropriée. La méthode utilisée peut être la méthode développée par le fabricant au cours du développement du vaccin, sous réserve de l'agrément de l'Autorité compétente (voir 2.4.3).
4. CONSERVATION	Conseillé : les conditions de conservation pour chaque produit sont déterminées lors de l'enregistrement.
5. ÉTIQUETAGE	Les éléments nécessaires pour l'utilisation de la monographie sont obligatoires, les autres sont conseillés. Les exigences d'étiquetage sont déterminées lors de l'enregistrement.

1

2

3

Le tableau résume le statut des diverses sections, mais pour plus de détails, consultez les différentes sections du présent guide.

www.edqm.eu

Le Conseil de l'Europe est la principale organisation de défense des droits de l'homme du continent. Il comprend 47 États membres, dont tous les membres de l'Union européenne. La Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (EDQM) est une direction du Conseil de l'Europe qui a pour mission de contribuer au droit essentiel des êtres humains d'avoir accès à des médicaments et des soins de santé de bonne qualité, ainsi que de promouvoir et de protéger la santé publique.