

Arrêté Ministériel n° 2003-174 du 3 mars 2003 fixant les conditions d'expérimentation des médicaments vétérinaires.

N° journal

7591

Date de publication

21/03/2003

Vu la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire ;

Vu l'ordonnance souveraine n° 15.713 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments vétérinaires ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2003-169 du 3 mars 2003 relatif au temps d'attente et aux limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2003-170 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments vétérinaires ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 12 février 2003 ;

Arrêtons :

Article Premier.

On entend par expérimentation des médicaments vétérinaires tous essais, recherches ou expérimentations, ci-après dénommés essais, auxquels il est procédé en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché ou une modification de celle-ci.

Les essais doivent respecter, selon le cas, les Bonnes Pratiques de Laboratoire dont les principes sont définis en annexe I du présent arrêté ou les Bonnes Pratiques Cliniques dont les principes sont définis par arrêté ministériel. Les essais menés sur les animaux de laboratoires doivent être réalisés en conformité avec les dispositions applicables aux expérimentations pratiquées sur les animaux.

Les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires, sont définis en annexe II du présent arrêté.

Le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale peut, sur demande, attester de la conformité, d'une part, des essais non cliniques aux Bonnes Pratiques de Laboratoire et des établissements qui les réalisent et, d'autre part, des essais cliniques aux Bonnes Pratiques Cliniques.

Art. 2.

La personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une expérimentation de médicament vétérinaire définie à l'article Premier est dénommée promoteur.

Les personnes qui dirigent et surveillent la réalisation des essais non cliniques, à savoir des essais analytiques, des essais d'innocuité, de l'étude des résidus et des essais précliniques, sont dénommées expérimentateurs.

Celles qui dirigent et surveillent la réalisation des essais cliniques et, dans le cas des médicaments vétérinaires immunologiques, des essais d'efficacité, sont dénommées investigateurs.

Les expérimentateurs et les investigateurs doivent, selon leur activité, disposer des qualifications et de l'expérience mentionnées à l'article 3 ci-après.

Les personnes se prononçant sur la documentation relative aux essais fournis à l'appui d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché sont dénommées experts.

Art. 3.

Les experts mentionnés ci-dessus doivent posséder les qualifications et l'expérience suivantes :

1° Pour l'expert se prononçant sur la documentation relative aux essais analytiques : selon le cas, un diplôme permettant l'exercice de la pharmacie ou de la médecine vétérinaire, ou un diplôme dans le domaine de la chimie, de la biologie, de la microbiologie ou de la biotechnologie et une expérience pratique suffisante, soit dans la recherche et le développement, soit dans la production, soit dans le contrôle des médicaments ;

2° Pour l'expert se prononçant sur la documentation relative aux essais d'innocuité : un diplôme permettant l'exercice de la pharmacie ou de la médecine vétérinaire ou un diplôme en toxicologie générale ou spécialisée et une expérience pratique suffisante dans cette discipline ;

3° Pour l'expert se prononçant sur la documentation relative à l'étude des résidus : un diplôme attestant d'une qualification générale ou spécialisée dans le domaine de la pharmacologie, de la toxicologie, de la biologie, de la chimie ou de la biochimie et une expérience pratique suffisante ;

4° Pour l'expert se prononçant sur la documentation relative aux essais précliniques : un diplôme attestant d'une qualification en pharmacologie, en toxicologie ou en biologie et une expérience pratique suffisante ;

5° Pour l'expert se prononçant sur la documentation relative aux essais cliniques : un diplôme permettant l'exercice de la médecine vétérinaire et une expérience pratique suffisante.

Les experts doivent présenter les garanties d'honorabilité nécessaires et disposer des moyens propres à l'accomplissement des travaux d'expertises.

Art. 4.

Les expérimentateurs, les investigateurs, les experts et toutes les personnes appelées à collaborer aux essais sont tenus au secret professionnel dans les conditions et sous les peines prévues à l'article 308 du code pénal en ce qui concerne la nature des produits étudiés, les protocoles et les résultats obtenus.

Ils ne peuvent, sans l'accord du promoteur, donner d'informations relatives aux essais qu'au Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale et à l'autorité compétente désignée à l'article premier de l'ordonnance souveraine n° 15.713 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments vétérinaires et aux pharmaciens et vétérinaires inspecteurs et autres agents mentionnés à l'article 40 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire.

Les essais ne peuvent faire l'objet d'aucun commentaire écrit ou oral sans l'accord conjoint de l'investigateur ou de l'expérimentateur et du promoteur.

Art. 5.

Le promoteur doit communiquer aux expérimentateurs au sens de l'article 2 les renseignements suivants :

1° Le titre et l'objectif de l'essai demandé ;

2° L'identification du médicament soumis à l'essai :

- a) sa dénomination ou son nom de code ;
- b) sa forme pharmaceutique ;
- c) sa composition qualitative et quantitative en utilisant les dénominations communes internationales ou, à défaut, les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ; pour les médicaments immunologiques, la composition est exprimée en unités d'activité biologique ou en unité de masse pour les constituants protéiques ;
- d) son ou ses numéros de lot ;
- e) une synthèse des éléments d'information scientifique dont la connaissance est requise pour la mise en oeuvre de l'essai, selon sa nature, dans les domaines chimique, technologique, pharmaceutique, biologique, pharmacologique et toxicologique, dénommés pré-requis, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;

3° Le protocole de l'essai demandé.

Art. 6.

Le promoteur communique aux investigateurs qui réalisent les essais cliniques les renseignements suivants :

1° Le titre et l'objectif de l'essai demandé ;

2° Pour le médicament soumis à l'essai :

- a) sa dénomination ou son nom de code ;
- b) sa forme pharmaceutique ;
- c) sa composition qualitative et quantitative en principes actifs exprimée par unité de prise ou, selon la forme pharmaceutique, pour un volume ou un poids déterminé, en utilisant les dénominations communes ; pour les médicaments immunologiques, la composition est exprimée en unité d'activité biologique ou en unité de masse pour les constituants protéiques ;
- d) son ou ses numéros de lot ;
- e) sa date de péremption ;

3° Pour le médicament de référence :

- a) sa dénomination ;
- b) sa forme pharmaceutique ;
- c) sa composition qualitative et quantitative en principes actifs ;
- d) son ou ses numéros de lots ;
- e) sa date de péremption ;

4° Pour le placebo :

- a) sa forme pharmaceutique ;
- b) sa composition ;
- c) son ou ses numéros de lot ;
- d) sa date de péremption ;

5° Une synthèse des éléments d'information scientifique dont la connaissance est requise pour la mise en oeuvre de l'essai, selon sa nature, dans les domaines chimique, technologique, pharmaceutique, biologique, pharmacologique, toxicologique et clinique, dénommés pré-requis, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;

6° Le protocole de l'essai clinique ;

7° Les références des autorisations de mise sur le marché éventuellement obtenues dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un pays tiers ainsi que celles des éventuelles décisions de refus, de suspension, ou de retrait de telles autorisations ;

8° L'identité des autres investigateurs qui participent au même essai et les lieux où ils conduisent leurs travaux.

Les investigateurs peuvent demander au promoteur tout document ou essai complémentaire s'ils s'estiment insuffisamment éclairés par les informations fournies.

Art. 7.

Les médicaments soumis aux essais cliniques, d'une part, et les éventuels médicaments de référence et les placebos, d'autre part, doivent être préparés selon les Bonnes Pratiques de Fabrication dont les principes sont définis par arrêté ministériel.

L'étiquetage de ces médicaments comporte :

- 1° Le nom du promoteur et son adresse ;
- 2° La référence de l'essai en cours ;
- 3° La référence permettant de connaître leur formule intégrale, leur numéro de lot de fabrication, leur date de péremption ;
- 4° Les indications nécessaires à leur bonne conservation ;
- 5° La mention suivante : "réservé aux essais cliniques de médicaments vétérinaires".

Art. 8.

Dans un délai de deux mois précédant tout essai clinique d'un médicament vétérinaire, le promoteur fait connaître son intention au Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale en lui adressant par envoi recommandé avec demande d'avis de réception un dossier comportant les informations suivantes :

1° L'identité du promoteur ;

2° Le cadre de l'essai :

- a) le titre et l'objectif de l'essai ;
- b) le ou les lieux de l'essai ;
- c) l'identité du ou des investigateurs, leur titres, expériences et fonctions ;
- d) si celui-ci est distinct du promoteur, l'identité du fabricant du médicament soumis à essai et du placebo ;
- e) s'il y a lieu, l'identité de l'importateur ;
- f) les références des autorisations de mise sur le marché obtenues dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un pays tiers pour le médicament soumis à essai ainsi que celles des éventuelles décisions de refus, de suspension ou de retrait de ces autorisations ;
- g) la date à laquelle il est envisagé de commencer l'essai et la durée probable de celui-ci ;

3° Le protocole de l'essai précisant en particulier :

- a) le type d'essai
- b) l'indication thérapeutique faisant l'objet de l'essai ;
- c) la posologie du médicament étudié et, s'il y a lieu, celle du médicament de référence ;
- d) la durée du traitement ;
- e) le nombre d'animaux qu'il est prévu d'inclure dans l'essai et les principaux critères d'inclusion ;

4° Pour le médicament vétérinaire soumis à l'essai :

- a) sa dénomination ou son nom de code ;
- b) sa forme pharmaceutique ;
- c) sa composition qualitative et quantitative en utilisant, s'il y a lieu, les dénominations internationales lorsqu'elles existent ou à défaut les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ;
- d) la présence éventuelle d'un principe actif nouveau ;
- e) l'indication, si elle est connue, des classes chimique, pharmacologique et clinique auxquelles appartient le principe actif ;
- f) le lieu de fabrication ;
- g) la voie d'administration ;
- h) les animaux de destination ;
- i) la situation du ou des principes actifs au regard des limites maximales de résidus de médicaments

vétérinaires dans les aliments d'origine animale fixées en annexe de l'arrêté ministériel n° 2003-169 du 3 mars 2003 relatif au temps d'attente et aux limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale ;

j) le temps d'attente proposé, s'il y a lieu ;

5° Pour un médicament de référence :

a) sa dénomination ;

b) sa forme pharmaceutique ;

c) sa composition qualitative et quantitative en principe actif ;

d) la situation du ou des principes actifs au regard des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale fixées en annexe de l'arrêté ministériel n° 2003-169 du 3 mars 2003 relatif au temps d'attente et aux limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale ;

e) le temps d'attente, s'il y a lieu ;

6° Pour un placebo :

a) sa forme pharmaceutique ;

b) son lieu de fabrication ;

c) sa composition qualitative et quantitative ;

7° La synthèse des pré-requis mentionnée à l'article 6, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;

8° Le cas échéant, une copie des autorisations accordées en application des dispositions relatives aux substances ou préparations classées comme stupéfiants ou psychotropes.

Le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale peut, dans un délai de deux mois après réception des informations visées ci-dessus, s'opposer à la mise en œuvre de l'essai par une décision motivée.

Art. 9.

Toute modification substantielle de l'essai doit faire l'objet au préalable, de la part du promoteur, d'une déclaration complémentaire adressée par envoi recommandé avec demande d'avis de réception au Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale.

Le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale peut, dans un délai d'un mois après réception de la déclaration visée ci-dessus, s'opposer à cette modification par une décision motivée.

Art. 10.

Tout essai donne lieu à un rapport établi par l'expérimentateur ou l'investigateur qui a réalisé cet essai.

Ce rapport, daté et signé, comporte :

- 1° L'identité du ou des expérimentateurs ou investigateurs, leurs titres, expériences et fonctions ;
- 2° Les dates et lieux de réalisation de l'essai ;
- 3° Pour le médicament soumis à l'essai, les renseignements mentionnés au 4° de l'article 8 ;
- 4° Pour un médicament de référence, les renseignements mentionnés au 5° de l'article 8 ;
- 5° Pour un placebo, les renseignements mentionnés au 6° de l'article 8 ;
- 6° L'exposé des résultats des essais pratiqués, établi conformément aux bonnes pratiques mentionnées à l'article premier et applicables à l'essai concerné.

Art. 11.

Le Conseiller de Gouvernement pour l'Intérieur est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le trois mars deux mille trois.

Le Ministre d'Etat,
P. LECLERCQ.

ANNEXE I - BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE POUR LES MEDICAMENTS VETERINAIRES

PREAMBULE

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire mentionnées à l'article 7 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire ont pour but de garantir la qualité et l'intégrité des résultats obtenus lors des essais de sécurité non cliniques effectués sur les médicaments vétérinaires définis dans la même loi ou leurs constituants, en vue de l'autorisation de mise sur le marché.

Les dispositions relatives à la protection des animaux de laboratoires utilisés à des fins expérimentales ont été prises en compte.

Le contrôle de la conformité aux Bonnes Pratiques de Laboratoire des essais ci-dessus mentionnés et des établissements ou organismes où ils sont réalisés est assuré par les pharmaciens et vétérinaires inspecteurs ainsi que par les agents mentionnés à l'article 40 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire.

A la demande des établissements ou organismes précités ou après inspection, un certificat d'évaluation de la conformité aux Bonnes Pratiques de Laboratoire peut être délivré par le directeur de l'action sanitaire et sociale. Ce certificat indique la date de l'inspection ainsi que le statut de conformité de l'installation d'essai au regard des observations effectuées et retenues lors de l'inspection.

Trois appréciations sont utilisées pour rendre compte du statut de conformité :

- A = conformité de l'installation d'essai aux Bonnes Pratiques de Laboratoire ;
- B = conformité partielle de l'installation d'essai aux Bonnes Pratiques de Laboratoire, les déviations mineures relevées ne remettent pas en cause la fiabilité des études effectuées ;
- C = absence de conformité de l'installation d'essai aux Bonnes Pratiques de Laboratoire.

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire ne concernent pas l'interprétation et l'évaluation des résultats des études.

SOMMAIRE

- PREAMBULE

- SOMMAIRE

SECTION I : TERMINOLOGIE

1. Bonnes Pratiques de Laboratoire

1.1. Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)

1.2. Principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire

2. Termes relatifs à l'organisation d'une installation d'essai

2.1. Installation d'essai

2.2. Site d'essai

2.3. Direction de l'installation d'essai

2.4. Direction du site d'essai

2.5. Donneur d'ordre

2.6. Directeur de l'étude

2.7. Responsable principal des essais

2.8. L'assurance qualité

2.9. Programme d'assurance qualité

2.10. Modes opératoires normalisés

2.11. Plan chronologique des études

3. Termes relatifs à l'étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement

3.1. Etude de sécurité non clinique

3.2. Etude à court terme

3.3. Plan de l'étude

3.4. Amendement au plan de l'étude

3.5. Déviation au plan de l'étude

3.6. Lignes directrices pour les essais

3.7. Système d'essai

3.8. Données brutes

3.9. Enregistrement

3.10. Spécimen

3.11. Date du commencement des expériences

3.12. Date de la fin des expériences

3.13. Date du début de l'étude

3.14. Date de la fin de l'étude

4. Termes relatifs à l'élément d'essai

4.1. Elément d'essai

4.2. Elément de référence

4.3. Lot

4.4. Véhicule

5. Termes relatifs à l'activité administrative

5.1. Vérification du respect des BPL

5.2. Programme de respect des BPL

5.3. Autorité de vérification en matière de BPL

5.4. Inspection d'installation d'essai

5.5. Vérification d'étude

5.6. Inspecteur

5.7. Degré de conformité aux BPL

SECTION II : PRINCIPES DE BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

1. Organisation et personnel de l'installation d'essai

1.1. Responsabilités de la direction de l'installation d'essai

1.2. Responsabilités du directeur de l'étude

1.3. Responsabilités du responsable principal des essais

1.4. Responsabilités du personnel de l'étude

2. Programme d'assurance qualité

2.1. Généralités

2.2. Responsabilités du personnel chargé de l'assurance qualité

3. Installations

3.1. Généralités

3.2. Installations relatives au système d'essai

3.3. Installations de manutention des éléments d'essai et de référence

3.4. Salles d'archives

3.5. Evacuation des déchets

4. Appareils, matériaux et réactifs

5. Systèmes d'essai

5.1. Physiques et chimiques

5.2. Biologiques

6. Eléments d'essai et de référence

6.1. Réception, manutention, échantillonnage et stockage

6.2. Caractérisation

7. Modes opératoires normalisés

8. Réalisation de l'étude

8.1. Plan de l'étude

8.2. Contenu du plan de l'étude

8.3. Réalisation de l'étude

9. Etablissement du rapport sur les résultats de l'étude

9.1. Généralités

9.2. Contenu du rapport final

10. Stockage et conservation des archives et des matériaux

SECTION III : VERIFICATION DU RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

1. Composantes des systèmes de vérification du respect des BPL

1.1 Programme de respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire

1.2. Suivi des inspections d'installations d'essai et des vérifications d'études

2. Directives pour la conduite d'inspections d'installations d'essai et de vérifications d'études

2.1. Inspections d'installation d'essai

2.2. Procédures d'inspection

2.2.1. Préinspection

2.2.2. Réunion préliminaire

2.2.3. Organisation et personnel

2.2.4. Programme d'assurance qualité

2.2.5. Installations

2.2.6. Soins, logement et confinement des systèmes d'essai biologiques

2.2.7. Appareils, matériaux, réactifs et spécimens

2.2.8. Systèmes d'essai

2.2.9. Eléments d'essai et de référence

2.2.10. Modes opératoires normalisés

2.2.11. Réalisation de l'étude

2.2.12. Compte rendu des résultats de l'étude

2.2.13. Stockage et conservation des documents

2.3. Vérifications d'études

2.4. Fin de l'inspection ou de la vérification d'étude

SECTION I : TERMINOLOGIE

1. Bonnes Pratiques de Laboratoire

1.1. Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) forment un système de garantie de qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement (cf. 3.1.) et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées.

1.2. Principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire

Principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire compatibles avec les principes de l'Organisation pour la Coopération et le Développement Economique (OCDE) de Bonnes Pratiques de Laboratoire, tels qu'ils sont adoptés par l'article 1er de la Directive 87/18/CEE du Conseil modifiée.

2. Termes relatifs à l'organisation d'une installation d'essai

2.1. Installation d'essai

L'installation d'essai comprend les personnes, les locaux et les équipements qui sont nécessaires à la réalisation de l'étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement. Pour les études multisites, réalisées sur plusieurs sites, l'installation d'essai comprend le site où se trouve le directeur de l'étude et tous les autres sites d'essai, qui peuvent être considérés individuellement ou collectivement

comme des installations d'essai.

2.2. Site d'essai

Le site d'essai comprend le ou les emplacements sur lesquels une ou des phases d'une étude donnée sont réalisées.

2.3. Direction de l'installation d'essai

La direction de l'installation d'essai comprend la ou les personnes investies de l'autorité et de la responsabilité officielle de l'organisation et du fonctionnement de l'installation d'essai, conformément aux présents principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire.

2.4. Direction du site d'essai

La direction du site d'essai comprend la ou les personnes (si on en a désigné) chargées d'assurer que la ou les phases de l'étude, dont elles sont responsables, se déroulent conformément aux présents principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire.

2.5. Donneur d'ordre

Le donneur d'ordre est la personne physique ou morale qui commande, parraine ou soumet une étude.

2.6. Directeur de l'étude

Le directeur de l'étude est la personne responsable de la conduite générale de l'étude de sécurité non clinique.

Le directeur de l'étude est l'expérimentateur au sens de l'article 2 du présent arrêté.

2.7. Responsable principal des essais

Le responsable principal des essais est la personne qui, dans le cas d'une étude multisites, exerce, au nom du directeur de l'étude, des responsabilités bien définies pour les phases de l'étude qui lui sont déléguées. Le directeur de l'étude ne peut déléguer au ou aux responsables principaux des essais sa responsabilité de la conduite générale de l'étude, s'agissant notamment d'approuver le plan de l'étude, avec ses amendements et le rapport final et de veiller au respect de tous les principes pertinents de Bonnes Pratiques de Laboratoire.

2.8. L'assurance qualité

L'assurance qualité est un large concept qui couvre tout ce qui doit, individuellement ou collectivement,

influencer la qualité ; c'est l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre pour permettre le déroulement de l'étude en conformité avec les principes des Bonnes Pratiques de Laboratoire.

2.9. Programme d'assurance qualité

Le programme d'assurance qualité est un système précis, englobant le personnel correspondant, qui est indépendant de la conduite de l'étude et vise à donner à la direction de l'installation d'essai l'assurance que les présents principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire sont bien respectés.

2.10. Modes opératoires normalisés

Les modes opératoires normalisés sont des modes opératoires étayés par des documents qui décrivent la façon de réaliser des essais ou travaux courants de l'installation d'essai dont le détail ne figure pas normalement dans le plan de l'étude ou dans les lignes directrices pour les essais.

2.11. Plan chronologique des études

Le plan chronologique des études est la liste des études comportant notamment, pour chacune d'entre elles, le numéro de l'étude, le numéro de code du produit étudié, le système d'essai, le calendrier de l'étude et le nom du directeur de l'étude.

C'est un schéma directeur devant aider à l'évaluation de la charge de travail et au suivi des études réalisées dans une installation d'essai.

3. Termes relatifs à l'étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement

3.1. Etude de sécurité non clinique

Une étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement, appelée simplement "étude" ci-après, consiste en une expérience ou un ensemble d'expériences au cours desquelles un élément d'essai est examiné, en laboratoire ou dans l'environnement, en vue d'obtenir sur ses propriétés et/ou sur sa sécurité des données destinées à être soumises aux autorités réglementaires compétentes.

3.2. Etude à court terme

Une étude à court terme est une étude de courte durée réalisée avec des techniques courantes, largement utilisées.

3.3. Plan de l'étude

Le plan de l'étude est un document qui définit les objectifs de l'étude et les dispositifs expérimentaux nécessaires à son déroulement, avec tout amendement éventuel.

3.4. Amendement au plan de l'étude

Un amendement au plan de l'étude est une modification apportée délibérément à ce plan après la date du début de l'étude.

3.5. Déviation au plan de l'étude

Une déviation au plan de l'étude est un écart non délibéré à ce plan, survenant après la date du début de l'étude.

3.6. Lignes directrices pour les essais

Les lignes directrices sont établies par l'autorité compétente désignée par l'ordonnance souveraine n° du en application de l'article 9 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire.

3.7. Système d'essai

Le système d'essai désigne tout système biologique, chimique ou physique, ou toute combinaison de ceux-ci, qui est utilisé dans une étude.

3.8. Données brutes

Les données brutes représentent l'ensemble des comptes rendus et des documents originaux de l'installation d'essai, ou des copies conformes de ceux-ci, qui résultent des observations et des travaux originaux réalisés dans le cadre d'une étude.

Les données brutes peuvent aussi comporter, par exemple, des photographies, des copies sur microfilm ou sur microfiche, des données sur support informatique, des relevés d'observations sur cassette, des enregistrements automatiques de données ou tout autre moyen de conservation de données réputé capable d'assurer un stockage des informations en toute sécurité pour une certaine durée, comme indiqué au paragraphe 10. de la section II ci-dessous.

3.9. Enregistrement

L'enregistrement est un document écrit par une personne, un document produit par un appareil (bandes magnétiques, disques, négatifs photographiques, etc), un document imprimé provenant d'un appareil (impressions sur papier, tracés, etc). Les enregistrements doivent être authentifiés et datés.

3.10. Spécimen

Un spécimen désigne tout matériau prélevé dans un système d'essai pour examen, analyse ou conservation.

3.11. Date du commencement des expériences

La date du commencement des expériences est la date à laquelle les premières données particulières à l'étude sont obtenues.

3.12. Date de la fin des expériences

La date de la fin des expériences est la dernière date à laquelle des données provenant de l'étude sont obtenues.

3.13. Date du début de l'étude

La date du début de l'étude est la date à laquelle le directeur de l'étude signe le plan de l'étude.

3.14. Date de la fin de l'étude

La date de la fin de l'étude est la date à laquelle le directeur de l'étude signe le rapport final.

4. Termes relatifs à l'élément d'essai

4.1. Élément d'essai

Un élément d'essai est une substance qui fait l'objet d'une étude.

4.2. Élément de référence

Un élément de référence ("élément de contrôle") représente toute substance utilisée en vue de fournir une base de comparaison avec l'élément d'essai.

4.3. Lot

Un lot représente une quantité déterminée d'un élément d'essai ou de référence qui est produite au cours d'un cycle de fabrication bien défini de façon qu'elle présente normalement un caractère uniforme et qui doit être désignée comme telle.

4.4. Véhicule

Un véhicule représente tout agent dont on se sert comme milieu porteur pour mélanger, disperser ou

solubiliser l'élément d'essai ou de référence en vue de faciliter son administration ou son application au système d'essai.

5. Termes relatifs à l'activité administrative

5.1. Vérification du respect des BPL

La vérification du respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire consiste en l'inspection périodique d'installations d'essai et/ou la vérification d'études réalisées afin de s'assurer du respect des principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire.

5.2. Programme de respect des BPL

Le programme de respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire est établi par la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale pour vérifier le respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire par les installations d'essai situées à Monaco et intervenant dans le domaine du médicament vétérinaire.

5.3. Autorité de vérification en matière de BPL

L'autorité de vérification en matière de Bonnes Pratiques de Laboratoire pour le médicament vétérinaire est la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale.

5.4. Inspection d'installation d'essai

L'inspection d'installation d'essai consiste en l'examen sur place des procédures et des méthodes appliquées dans l'installation d'essai afin d'évaluer le degré de conformité aux principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire. Au cours des inspections, la structure administrative et les modes opératoires normalisés de l'installation d'essai sont examinés, le personnel technique est interviewé, la qualité ainsi que l'intégrité des données obtenues par l'installation sont évaluées et il en est rendu compte dans un rapport.

5.5. Vérification d'étude

La vérification d'étude consiste en la comparaison des données brutes et des rapports qui y sont associés avec le rapport provisoire ou final, en vue de déterminer si les données brutes ont été notifiées avec exactitude, de vérifier si les essais ont été menés conformément au plan d'étude et aux modes opératoires normalisés, d'obtenir des informations complémentaires ne figurant pas dans le rapport, et d'établir si les méthodes utilisées pour obtenir les données ne risquaient pas d'entacher leur validité.

5.6. Inspecteur

Les inspecteurs sont les personnes qui réalisent l'inspection des installations d'essai ou la vérification

d'études. Ce sont les personnes mentionnées à l'article 40 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire.

Le degré de conformité aux BPL est le degré d'adhésion aux principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire d'une installation d'essai, qui est évalué.

SECTION II : PRINCIPES DE BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) forment un système de garantie de qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé humaine et animale et à l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, rapportées, archivées et diffusées.

1. Organisation et personnel de l'installation d'essai

1.1. Responsabilités de la direction de l'installation d'essai

1.1.1. La direction de toute installation d'essai doit veiller au respect des présents principes relatifs aux Bonnes Pratiques de Laboratoire dans l'installation.

1.1.2. Elle doit, à tout le moins :

a) s'assurer de l'existence d'une déclaration qui désigne la ou les personnes exerçant, dans une installation d'essai, les responsabilités de gestion telles qu'elles sont définies par les présents principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire ;

b) s'assurer qu'un nombre suffisant de personnes qualifiées, ainsi que d'installations, d'équipements et de matériaux appropriés, sont disponibles pour que l'étude se déroule en temps voulu et de façon adéquate ;

c) veiller à la tenue d'un dossier contenant les qualifications, la formation, l'expérience et la description des tâches de l'ensemble du personnel ;

d) veiller à ce que le personnel comprenne clairement les tâches qu'il doit remplir et, lorsqu'il y a lieu, le former à ces tâches ;

e) veiller à ce que des modes opératoires normalisés pertinents et techniquement valides soient définis et suivis et approuver tout mode opératoire normalisé nouveau ou révisé ;

f) veiller à l'existence d'un programme d'assurance qualité doté d'un personnel spécifiquement affecté et vérifier que la responsabilité de l'assurance qualité soit assumée conformément aux présents principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire ;

g) vérifier que, pour chaque étude, une personne possédant les qualifications, la formation et l'expérience requises soit nommée directeur de l'étude par la direction, avant le début de l'étude. Le remplacement du directeur de l'étude doit se faire conformément à des procédures établies et doit être étayé par des documents ;

h) vérifier, dans le cas d'une étude multisites, qu'un responsable principal des essais possédant la formation, les qualifications et l'expérience requises soit désigné, s'il y a lieu, pour superviser la ou les phases de l'étude qui lui sont déléguées. Le remplacement d'un responsable principal des essais doit se faire conformément à des procédures établies et doit être étayé par des documents ;

i) veiller à ce que le directeur de l'étude approuve le plan de l'étude en toute connaissance de cause ;

j) vérifier que le directeur de l'étude ait mis le plan de l'étude approuvé à la disposition du personnel chargé de l'assurance qualité ;

k) veiller au maintien d'un fichier chronologique de tous les modes opératoires normalisés ;

l) s'assurer qu'une personne soit désignée comme responsable de la gestion des archives ;

m) veiller au maintien d'un schéma directeur ;

n) veiller à ce que les fournitures reçues par l'installation d'essai remplissent les conditions nécessaires à leur utilisation dans une étude ;

o) vérifier, dans le cas d'une étude multisites, qu'il existe un système transparent de communication entre le directeur de l'étude, le ou les responsables principaux des essais, les responsables du ou des programmes d'assurance qualité et le personnel de l'étude ;

p) vérifier que les éléments d'essai et les éléments de référence soient correctement caractérisés ;

q) instaurer des procédures garantissant que les systèmes informatiques conviennent à l'objectif recherché et qu'ils sont validés, utilisés et entretenus conformément aux présents principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire.

1.1.3. Lorsqu'une ou plusieurs phases d'une étude se déroulent sur un site d'essai, la direction du site (si on en a désigné une) assume les responsabilités décrites précédemment, à l'exception de celles qui figurent aux points 1.1.2. g), i), j) et o).

1.2. Responsabilités du directeur de l'étude

1.2.1. Le directeur de l'étude est seul en charge du contrôle de l'étude et assume la responsabilité de la conduite générale de l'étude et de l'établissement du rapport final.

1.2.2. Le directeur de l'étude est notamment investi des responsabilités suivantes, dont la liste n'est pas limitative. Il doit :

- a) approuver, par une signature datée, le plan de l'étude et tout amendement qui lui serait apporté ;
- b) veiller à ce que le personnel chargé de l'assurance qualité dispose en temps utile d'une copie du plan de l'étude et de tout amendement éventuel et communiquer de façon efficace avec le personnel chargé de l'assurance qualité en fonction des besoins du déroulement de l'étude ;
- c) s'assurer que le personnel qui réalise l'étude dispose bien des plans de l'étude, avec leurs amendements et les modes opératoires normalisés ;
- d) vérifier que le plan de l'étude et le rapport final dans le cas d'une étude multisites décrivent et définissent le rôle de chaque responsable principal des essais et de chaque site ou installation d'essai intervenant dans le déroulement de l'étude ;
- e) veiller au respect des procédures décrites dans le plan de l'étude, évaluer et répertorier l'incidence de toute déviation du plan sur la qualité et l'intégrité de l'étude et prendre des mesures correctives appropriées, le cas échéant ; constater les déviations par rapport aux modes opératoires normalisés au cours de la réalisation de l'étude ;
- f) veiller à ce que toutes les données brutes obtenues soient pleinement étayées par des documents et enregistrées ;
- g) vérifier que les systèmes informatiques utilisés dans l'étude ont été validés ;
- h) signer et dater le rapport final afin d'indiquer qu'il accepte la responsabilité de la validité des données et préciser dans quelle mesure l'étude respecte les présents principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire ;
- i) veiller à ce que le plan de l'étude, le rapport final, les données brutes et les pièces justificatives soient transférés aux archives après achèvement (conclusion comprise) de l'étude.

1.3. Responsabilités du responsable principal des essais

Le responsable principal des essais s'assure que les phases de l'étude qui lui sont déléguées se déroulent conformément aux principes applicables de Bonnes Pratiques de Laboratoire.

1.4. Responsabilités du personnel de l'étude

1.4.1. Tout le personnel participant à la réalisation de l'étude doit être bien informé des parties des principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire applicables à sa participation à l'étude.

1.4.2. Le personnel de l'étude a accès au plan de l'étude et aux modes opératoires normalisés qui s'appliquent à sa participation à l'étude. Il lui incombe de respecter les instructions données dans ces documents. Toute déviation par rapport à ces instructions doit être étayée par des documents et signalée directement au directeur de l'étude ou, le cas échéant, au ou aux responsables principaux des essais.

1.4.3. Il incombe à tout le personnel de l'étude d'enregistrer les données brutes de manière rapide et précise, conformément aux présents principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire et d'assumer la responsabilité de la qualité de ces données.

1.4.4. Le personnel de l'étude doit prendre les précautions d'hygiène nécessaires pour réduire au minimum le risque auquel il est exposé et pour assurer l'intégrité de l'étude. Il doit avertir les personnes compétentes de tout état de santé ou affection dont il a connaissance et qui peut influencer sur l'étude, de façon que les membres du personnel concernés puissent être exclus des opérations où leur intervention pourrait nuire à l'étude.

2. Programme d'assurance qualité

2.1. Généralités

2.1.1. L'installation d'essai doit avoir un programme d'assurance qualité faisant appel à tout document utile, qui permet de vérifier que les études sont réalisées conformément aux présents principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire.

2.1.2. Le programme d'assurance qualité doit être confié à une ou à des personnes, désignées par la direction et directement responsables devant celle-ci, qui ont l'expérience des méthodes d'essai.

2.1.3. Ces personnes ne doivent pas participer à la réalisation de l'étude visée par le programme.

2.2. Responsabilités du personnel chargé de l'assurance qualité

Le personnel chargé de l'assurance qualité est responsable des tâches suivantes, dont la liste n'est pas limitative :

a) conserver des copies de tous les plans d'étude et modes opératoires normalisés approuvés qui sont utilisés dans l'installation d'essai et avoir accès à un exemplaire à jour du schéma directeur ;

b) vérifier que le plan de l'étude contient les informations nécessaires au respect des présents principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire ; cette vérification doit être étayée par des documents ;

c) procéder à des audits pour établir si toutes les études se déroulent conformément aux présents principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire. Des audits doivent également établir si des plans d'étude et des modes opératoires normalisés ont été mis à la disposition du personnel d'étude et sont respectés.

Ces audits peuvent être de trois types, comme le précisent les modes opératoires normalisés du programme d'assurance qualité :

- audits portant sur l'étude ;
- audits portant sur l'installation ;
- audits portant sur le procédé.

Les comptes rendus de ces audits doivent être conservés ;

d) examiner les rapports finals afin de confirmer que les méthodes, les modes opératoires et les observations sont fidèlement et entièrement décrits et que les résultats consignés reflètent de façon exacte et complète les données brutes des études ;

e) rendre compte promptement par écrit de tout résultat d'audit à la direction et au directeur de l'étude, ainsi qu'au ou aux responsables principaux des essais et aux directions respectives, le cas échéant ;

f) rédiger et signer une déclaration qui est insérée dans le rapport final et préciser la nature des audits et les dates auxquelles ils ont eu lieu, y compris la ou les phases de l'étude auditées, ainsi que les dates auxquelles les résultats des audits ont été communiqués à la direction et au directeur de l'étude, ainsi qu'au ou aux responsables principaux des essais, le cas échéant. Cette déclaration sert, en outre, à confirmer que le rapport final reflète les données brutes.

3. Installations

3.1. Généralités

3.1.1. Par ses dimensions, sa construction et sa localisation, l'installation d'essai doit répondre aux exigences de l'étude et permettre de réduire au minimum les perturbations qui pourraient altérer la validité de l'étude.

3.1.2. L'agencement de l'installation d'essai doit permettre une séparation suffisante des différentes

activités, de manière à assurer une exécution correcte de chaque étude.

3.2. Installations relatives au système d'essai

3.2.1. L'installation d'essai doit comporter un nombre suffisant de salles ou de locaux pour assurer la séparation des systèmes d'essai et le confinement des projets utilisant des substances ou des organismes connus pour être, ou suspectés d'être, biologiquement dangereux.

3.2.2. L'installation d'essai doit disposer de salles ou de locaux appropriés pour le diagnostic, le traitement et le contrôle des maladies, de sorte que les systèmes d'essai ne subissent pas un degré inacceptable de détérioration. Ces installations doivent permettre d'isoler effectivement des autres systèmes d'essai ceux atteints ou soupçonnés d'être atteints de maladie contagieuse.

3.2.3. L'installation d'essai doit disposer de salles ou d'aires de stockage en suffisance pour les fournitures et pour les équipements. Les salles ou aires de stockage doivent être séparées des salles ou locaux accueillant les systèmes d'essai et suffisamment protégées contre l'infestation, la contamination ou la détérioration.

3.3. Installations de manutention des éléments d'essai et de référence

3.3.1. Pour éviter une contamination ou des mélanges, il doit exister des salles ou des locaux distincts pour la réception et le stockage des éléments d'essai et de référence, ainsi que pour le mélange des éléments d'essai avec un véhicule.

3.3.2. Les salles ou aires de stockage des éléments d'essai et, s'il y a lieu, des éléments de référence doivent être séparés des salles ou locaux abritant les systèmes d'essai. Elles doivent permettre le maintien de l'identité, de la concentration, de la pureté et de la stabilité et assurer un stockage sûr des substances dangereuses.

3.4. Salles d'archives

Il faut prévoir des salles d'archives pour le stockage et la consultation en toute sécurité des plans d'étude, des données brutes, des rapports finals, des échantillons, des éléments d'essai et de référence et des spécimens. La conception technique et les conditions de l'archivage doivent protéger le contenu contre toute détérioration induite.

3.5. Evacuation des déchets

La manutention et l'évacuation des déchets doivent s'effectuer de manière à ne pas mettre en péril l'intégrité des études. Il faut pour cela disposer d'installations permettant de collecter, de stocker et d'évacuer les déchets de façon appropriée, et définir des procédures de décontamination et de transport.

4. Appareils, matériaux et réactifs

4.1. Les appareils, notamment les systèmes informatiques validés, utilisés pour l'obtention, le stockage et la consultation des données et pour la régulation des facteurs d'environnement qui interviennent dans l'étude doivent occuper un emplacement correct, être de conception appropriée et avoir une capacité suffisante.

4.2. Les appareils utilisés dans une étude doivent être périodiquement vérifiés, nettoyés, entretenus et étalonnés conformément aux modes opératoires normalisés. On conservera des relevés de ces activités. L'étalonnage doit pouvoir, s'il y a lieu, être rapporté à des normes de métrologie nationales ou internationales.

4.3. Le matériel défectueux doit être retiré ou au moins clairement étiqueté en tant que tel.

4.4. Les appareils et matériaux utilisés dans une étude ne doivent pas interférer de façon préjudiciable avec les systèmes d'essai.

4.5. Il faut étiqueter, dès lors qu'ils ne le sont pas a priori, les produits chimiques, réactifs et solutions et en mentionner la nature (avec la concentration, le cas échéant), la date d'expiration et les instructions particulières pour le stockage telles que les conditions de température, de lumière ou d'humidité, si nécessaire. Il faut disposer d'informations sur l'origine, la date de préparation et la stabilité. La date d'expiration peut être prorogée sur la base d'une évaluation ou d'une analyse étayée par des documents.

5. Systèmes d'essai

5.1. Physiques et chimiques

5.1.1. Les appareils utilisés pour l'obtention de données chimiques et physiques doivent occuper un emplacement correct, être de conception appropriée et avoir une capacité suffisante.

5.1.2. L'intégrité des systèmes d'essai physiques et chimiques doit être vérifiée.

5.2. Biologiques

5.2.1. Il faut créer et maintenir des conditions convenables pour le stockage, le logement, la manipulation et l'entretien des systèmes d'essai biologiques, afin de s'assurer de la qualité des données.

5.2.2. Les systèmes d'essai animaux et végétaux récemment reçus doivent être isolés jusqu'à ce que leur état sanitaire ait été évalué. Si l'on observe une mortalité ou une morbidité anormale, le lot

considéré ne doit pas être utilisé dans les études et être, s'il y a lieu, détruit dans le respect des règles d'humanité. Au commencement de la phase expérimentale d'une étude, les systèmes d'essai doivent être exempts de toute maladie ou symptôme qui pourrait interférer avec l'objectif ou le déroulement de l'étude. Des sujets d'essai qui tombent malades ou sont blessés au cours d'une étude doivent être isolés et soignés, si besoin est, pour préserver l'intégrité de l'étude. Tout diagnostic et traitement de toute maladie, avant ou pendant une étude, doit être consigné.

5.2.3. Il faut tenir des registres mentionnant l'origine, la date d'arrivée et l'état à l'arrivée des systèmes d'essai.

5.2.4. Les systèmes d'essai biologiques doivent être acclimatés à l'environnement d'essai pendant une période suffisante avant la première administration ou application de l'élément d'essai ou de référence.

5.2.5 Tous les renseignements nécessaires à une identification correcte des systèmes d'essai doivent figurer sur leur logement ou leur récipient. Chaque système d'essai susceptible d'être extrait de son logement ou de son récipient pendant le déroulement de l'étude doit porter dans la mesure du possible des marques d'identification appropriées.

5.2.6. Pendant leur utilisation, les logements ou récipients des systèmes d'essai doivent être nettoyés et désinfectés à intervalles appropriés. Toute matière venant au contact d'un système d'essai ne doit pas contenir de contaminants à des concentrations qui interféreraient avec l'étude. La litière des animaux doit être changée selon les impératifs de bonnes pratiques d'élevage. L'utilisation d'agents biocides doit être explicitée.

5.2.7. Les systèmes d'essai utilisés dans des études sur le terrain doivent être disposés de façon à éviter que la dispersion de produits épandus et l'utilisation antérieure de pesticides ne viennent interférer avec l'étude.

6. Eléments d'essai et de référence

6.1. Réception, manutention, échantillonnage et stockage

6.1.1. Il faut tenir des registres mentionnant la caractérisation des éléments d'essai et de référence, la date de réception, la date d'expiration et les quantités reçues et utilisées dans les études.

6.1.2. Il faut définir des méthodes de manipulation, d'échantillonnage et de stockage qui assurent le maintien de l'homogénéité et de la stabilité dans toute la mesure du possible et évitent une contamination ou un mélange.

6.1.3. Les récipients de stockage doivent porter des renseignements d'identification, la date d'expiration (éventuellement avec prorogation) ou de recontrôle et les instructions particulières de stockage.

6.2. Caractérisation

- 6.2.1. Tout élément d'essai et de référence doit être identifié de façon appropriée [code, numéro d'immatriculation du Chemical Abstracts Service (numéro du CAS), nom, paramètres biologiques, par exemple].
- 6.2.2. Pour chaque étude, il faut connaître la nature exacte des éléments d'essai ou de référence, notamment le numéro du lot, la pureté, la composition, les concentrations ou d'autres caractéristiques qui permettent de définir chaque lot de façon appropriée.
- 6.2.3. Lorsque l'élément d'essai est fourni par le donneur d'ordre, il doit exister un mécanisme, défini en coopération par le donneur d'ordre et l'installation d'essai, qui permet de vérifier l'identité de l'élément d'essai soumis à l'étude.
- 6.2.4. Pour toutes les études, il faut connaître la stabilité des éléments d'essai et de référence dans les conditions de stockage et d'essai.
- 6.2.5. Si l'élément d'essai est administré ou appliqué dans un véhicule, il faut déterminer l'homogénéité, la concentration et la stabilité de l'élément d'essai dans ce véhicule. Pour les éléments d'essai utilisés dans les études sur le terrain (mélanges en réservoir, par exemple) ces informations peuvent être obtenues grâce à des expériences distinctes en laboratoire.
- 6.2.6. Un échantillon de chaque lot de l'élément d'essai sera conservé à des fins d'analyse pour toutes les études, à l'exception des études à court terme.

7. Modes opératoires normalisés

- 7.1. Une installation d'essai doit posséder des modes opératoires normalisés écrits, approuvés par la direction de l'installation, qui doivent assurer la qualité et l'intégrité des données obtenues par cette installation. Les révisions des modes opératoires normalisés doivent être approuvées par la direction de l'installation d'essai.
- 7.2. Chaque section ou zone distincte de l'installation d'essai doit avoir un accès immédiat aux modes opératoires normalisés correspondant aux travaux qui s'y effectuent. Des ouvrages, méthodes d'analyse, articles et manuels publiés peuvent servir de compléments à des modes opératoires normalisés.
- 7.3. Les déviations par rapport aux modes opératoires normalisés relatifs à l'étude doivent être étayées par des documents et reconnues comme applicables par le directeur de l'étude, ainsi que par le ou les responsables principaux des essais, le cas échéant.
- 7.4. Il convient de disposer de modes opératoires normalisés pour les catégories suivantes d'activités

de l'installation d'essai, dont la liste n'est pas limitative. Les tâches précises mentionnées sous chaque rubrique ci-après doivent être considérées comme des exemples.

7.4.1. Eléments d'essai et de référence

Réception, identification, étiquetage, manutention, échantillonnage et stockage.

7.4.2. Appareils, matériaux et réactifs

a) Appareils :

Utilisation, entretien, nettoyage et étalonnage.

b) Systèmes informatiques :

Validation, exploitation, entretien, sécurité, maîtrise des modifications et sauvegarde.

c) Matériaux, réactifs et solutions :

Préparation et étiquetage.

7.4.3. Enregistrement des données, établissement des rapports, stockage et consultation des données

Codage des études, collecte des données, établissement des rapports, systèmes d'indexation, exploitation des données, y compris l'emploi de systèmes informatiques.

7.4.4. Système d'essai (lorsqu'il y a lieu)

a) préparation du local et conditions d'ambiance pour le système d'essai ;

b) méthodes de réception, de transfert, de mise en place correcte, de caractérisation, d'identification et d'entretien du système d'essai ;

c) préparation du système d'essai, observations et examens avant, pendant et à la conclusion de l'étude ;

d) manipulation des individus appartenant au système d'essai qui sont trouvés mourants ou morts au cours de l'étude ;

e) collecte, identification et manipulation de spécimens, y compris l'autopsie et l'histopathologie ;

f) méthodes d'élimination des déchets ;

g) installation et disposition de systèmes d'essai sur des parcelles expérimentales.

7.4.5. Mécanismes d'assurance qualité

Affectation du personnel chargé de l'assurance qualité à la planification, l'établissement du calendrier, la réalisation, l'explication et la notification des audits.

8. Réalisation de l'étude

8.1. Plan de l'étude

8.1.1. Pour chaque étude, il convient d'établir un plan écrit avant le début des travaux. Le plan de l'étude doit être approuvé par le directeur de l'étude, qui le date et le signe et sa conformité aux Bonnes Pratiques de Laboratoire doit être vérifiée par le personnel d'assurance qualité comme indiqué au point 2.2. b) ci-dessus. Ce plan doit également être approuvé par la direction de l'installation d'essai et le donneur d'ordre.

8.1.2. Amendements et déviations

a) Les amendements apportés au plan de l'étude doivent être justifiés et approuvés par le directeur de l'étude, qui les date et les signe, puis conservés avec le plan de l'étude.

b) Les déviations du plan de l'étude doivent être décrites, expliquées, déclarées et datées en temps utile par le directeur de l'étude et par le ou les responsables principaux des essais, puis conservées avec les données brutes de l'étude.

8.1.3. Pour les études à court terme, on peut utiliser un plan général d'étude accompagné d'un complément spécifique de l'étude considérée.

8.2. Contenu du plan de l'étude

Le plan de l'étude doit comporter les renseignements suivants, dont la liste n'est pas limitative :

8.2.1. Identification de l'étude, de l'élément d'essai et de l'élément de référence :

a) un titre descriptif ;

b) un exposé précisant la nature et l'objet de l'étude ;

c) l'identification de l'élément d'essai par un code ou par un nom (IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry Name, numéro du CAS, paramètres biologiques, etc) ;

d) l'élément de référence à utiliser.

8.2.2. Renseignements relatifs au donneur d'ordre et à l'installation d'essai :

a) le nom et l'adresse du donneur d'ordre ;

b) le nom et l'adresse de toute installation d'essai et de tout site d'essai concernés ;

c) le nom et l'adresse du directeur de l'étude ;

d) le nom et l'adresse du ou des responsables principaux des essais et la ou les phases de l'étude déléguées par le directeur de l'étude au ou aux responsables principaux des essais.

8.2.3. Dates :

a) la date de l'approbation du plan de l'étude par apposition de la signature du directeur de l'étude, la date de l'approbation du plan de l'étude par apposition de la signature de la direction de l'installation d'essai et du donneur d'ordre ;

b) les dates proposées pour le début et la fin de l'expérimentation.

8.2.4. Méthodes d'essai

L'indication de la ligne directrice de l'OCDE pour les essais ou d'une autre ligne directrice ou méthode à utiliser.

8.2.5. Points particuliers (lorsqu'il y a lieu) :

a) la justification du choix du système d'essai ;

b) la caractérisation du système d'essai, c'est-à-dire l'espèce, la race, la variété, l'origine, le nombre d'individus, la gamme de poids, le sexe, l'âge et autres informations pertinentes ;

c) la méthode d'administration et les raisons de son choix ;

d) les doses ou les concentrations, ainsi que la fréquence et la durée de l'administration ou de l'application ;

e) des renseignements détaillés sur la conception de l'expérience, qui comprennent une description du déroulement chronologique de l'étude, de tous les matériaux, méthodes et conditions, de la nature et de la fréquence des analyses, des mesures, des observations et des examens à réaliser, ainsi que des

méthodes statistiques à utiliser (le cas échéant).

8.2.6. Enregistrements et comptes rendus

La liste des enregistrements et des comptes rendus qu'il faut conserver.

8.3. Réalisation de l'étude

8.3.1. Il faut donner à chaque étude une identification qui lui soit propre. Tous les éléments relatifs à une étude donnée doivent porter cette identification. Les spécimens de l'étude doivent être identifiés de façon à confirmer leur origine. Cette identification doit permettre la traçabilité, en tant que de besoin, du spécimen et de l'étude.

8.3.2. L'étude doit se dérouler conformément au plan arrêté.

8.3.3. Toutes les données obtenues au cours de la réalisation de l'étude doivent être enregistrées de manière directe, rapide, précise et lisible par la personne qui les relève. Les relevés de données doivent être signés ou paraphés et datés.

8.3.4. Toute modification des données brutes doit être consignée de façon à ne pas cacher la mention précédente ; il faut indiquer la raison du changement avec la date, la signature ou le paraphe de la personne qui y procède.

8.3.5. Les données obtenues directement sous forme d'entrée informatique doivent être identifiées comme telles lors de l'introduction des données par la ou les personnes responsables de la saisie directe. La conception du système informatique doit toujours permettre la rétention de l'intégralité des vérifications à rebours de façon à montrer toutes les modifications apportées aux données sans cacher la mention initiale. Il doit être possible d'associer toutes les modifications apportées aux données avec les personnes y ayant procédé grâce, par exemple, à des signatures électroniques mentionnant la date et l'heure. Les raisons des modifications sont mentionnées.

9. Etablissement du rapport sur les résultats de l'étude

9.1. Généralités

9.1.1. Il faut établir un rapport final pour chaque étude. Pour les études à court terme, un rapport final normalisé peut être préparé et s'accompagner d'un complément particulier à l'étude.

9.1.2. Les responsables principaux des essais ou les scientifiques participant à l'étude doivent signer et dater leurs rapports.

9.1.3. Le directeur de l'étude doit signer et dater le rapport final afin d'indiquer qu'il assume la

responsabilité de la validité des données. Le degré de conformité avec les présents principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire doit être indiqué.

9.1.4. Les corrections et additions apportées à un rapport final doivent se présenter sous forme d'amendements. Ces amendements doivent préciser clairement la raison des corrections ou des additions et être signés et datés par le directeur de l'étude.

9.1.5. La remise en forme du rapport final pour se conformer aux conditions de soumission imposées par une autorité nationale réglementaire ou chargée de l'homologation ne constitue pas une correction, une addition ou un amendement à ce rapport final.

9.2. Contenu du rapport final

Le rapport final doit donner les renseignements suivants, sans se limiter à ceux-ci :

9.2.1. Identification de l'étude et des éléments d'essai et de référence :

- a) un titre descriptif ;
- b) l'identification de l'élément d'essai par un code ou par un nom (IUPAC, numéro du CAS, paramètres biologiques, etc) ;
- c) l'identification de l'élément de référence par un nom ;
- d) la caractérisation de l'élément d'essai, notamment sa pureté, sa stabilité et son homogénéité.

9.2.2. Renseignements relatifs au donneur d'ordre et à l'installation d'essai :

- a) le nom et l'adresse du donneur d'ordre ;
- b) le nom et l'adresse de chaque installation et site d'essai concernés ;
- c) le nom et l'adresse du directeur de l'étude ;
- d) le nom et l'adresse du ou des responsables principaux des essais et les phases de l'étude qui leur sont déléguées, le cas échéant ;
- e) le nom et l'adresse des scientifiques ayant fourni des comptes rendus pour le rapport final.

9.2.3. Dates

Les dates de début et d'achèvement de l'expérimentation.

9.2.4. Déclaration :

Une déclaration sur le programme d'assurance qualité énumérant les types d'audits réalisés et leurs dates, y compris la ou les phases auditées, ainsi que les dates auxquelles chacun des résultats des audits a été communiqué à la direction et au directeur de l'étude, ainsi qu'au ou aux responsables principaux des essais, le cas échéant. Cette déclaration sert, en outre, à confirmer que le rapport final reflète les données brutes.

9.2.5. Description des matériaux et des méthodes d'essai :

a) une description des méthodes et des matériaux utilisés avec, notamment, la caractérisation du système d'essai (espèce, race ou souche, variété, origine, nombre, poids, sexe, âge et autre information pertinente si nécessaire) ; indication des doses, description de la voie, de la durée et de la fréquence d'administration de la substance d'essai ou de référence ;

b) l'indication de la ligne directrice de l'OCDE pour les essais, ou d'une autre ligne directrice ou méthode ;

c) la description de toutes les circonstances qui ont pu affecter la qualité et l'intégrité des données.

9.2.6. Résultats :

a) un résumé des résultats ;

b) toutes les informations et les données demandées par le plan de l'étude ;

c) un exposé des résultats, comprenant les calculs et les déterminations d'intérêt statistique ;

d) une évaluation et un examen des résultats et, s'il y a lieu, des conclusions.

9.2.7. Stockage

Le lieu où le plan de l'étude, les échantillons des éléments d'essai et de référence, les spécimens, les données brutes, ainsi que le rapport final doivent être conservés.

10. Stockage et conservation des archives et des matériaux

10.1. Sont conservés dans les archives pendant au moins dix ans après l'obtention ou le refus de l'autorisation de mise sur le marché :

a) le plan de l'étude, les données brutes, les échantillons des éléments d'essai et de référence, les

spécimens et le rapport final de chaque étude ;

b) des rapports sur tous les audits réalisés conformément au programme d'assurance qualité, ainsi que les schémas directeurs ;

c) les relevés des qualifications, de la formation, de l'expérience et des descriptions des tâches du personnel ;

d) les comptes rendus et les rapports relatifs à l'entretien et à l'étalonnage de l'équipement ;

e) les documents relatifs à la validation des systèmes informatiques ;

f) le dossier chronologique de tous les modes opératoires normalisés ;

g) des comptes rendus de surveillance de l'environnement.

En l'absence d'une période de conservation requise, notamment pour les documents non listés, l'élimination définitive de tout matériel d'étude doit être étayée par des documents. Lorsque des échantillons des éléments d'essai et de référence et des spécimens sont éliminés avant l'expiration de la période de conservation requise pour quelque raison que ce soit, cette élimination doit être justifiée et étayée par des documents. Des échantillons des éléments d'essai et de référence et des spécimens ne doivent être conservés qu'aussi longtemps que la qualité de la préparation en permet l'évaluation.

10.2. Le matériel conservé dans des archives est indexé de façon à en faciliter le stockage et la consultation méthodiques.

10.3. Seul le personnel autorisé par la direction a accès aux archives. Toute entrée et sortie de matériel archivé doit être correctement consignée.

10.4. Si une installation d'essai ou un dépôt d'archives cesse ses activités et n'a pas de successeur légal, les archives doivent être remises au ou aux donneurs d'ordre de la ou des études.

SECTION III : VERIFICATION DU RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

1. Composantes des systèmes de vérification du respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire

1.1. Programme de respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire

La vérification du respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire vise à établir si les installations d'essai

ont appliqué, pour la conduite de leurs études, les principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire et s'ils sont en mesure de garantir une qualité suffisante pour les données obtenues.

Cette vérification est effectuée conjointement par la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale et l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments.

1.2. Suivi des inspections d'installations d'essai et des vérifications d'études

Lorsqu'une inspection d'installation d'essai ou une vérification d'étude a été achevée, l'inspecteur doit établir un rapport écrit sur ses conclusions.

Le directeur de l'action sanitaire et sociale est destinataire de ces rapports en vue d'établir la certification mentionnée à l'article Premier du présent arrêté ou de prendre les mesures nécessaires à la mise en conformité de l'installation :

a) si n'est constaté aucun écart ou seulement un écart mineur, le directeur de l'action sanitaire et sociale délivre un certificat mentionnant que l'installation d'essai a été inspectée et que son fonctionnement a été estimé conforme aux principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire ; la date de l'inspection doit y figurer et, le cas échéant, les catégories d'essais inspectées dans l'installation d'essai à ce moment là ; ces certificats peuvent être utilisés pour fournir des informations aux autorités nationales de vérification en matière de Bonnes Pratiques de Laboratoire dans des Etats membres de l'Union européenne ou de l'Organisation pour la Coopération et le Développement Economique ;

b) si une inspection d'installation d'essai ou une vérification d'étude ne révèle que des écarts mineurs par rapport aux principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire, l'installation est tenue de rectifier de tels écarts mineurs ;

c) quand de graves écarts sont constatés, le directeur de l'action sanitaire et sociale peut :

- refuser la certification, la décision étant motivée par les défaillances ou les anomalies constatées et susceptibles d'altérer la validité des études conduites dans l'installation d'essai.

Lorsque la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale estime que les anomalies constatées dans une installation d'essai sont susceptibles de compromettre l'intégrité ou l'authenticité des études que celle-ci effectue, elle refuse la certification et en informe l'autorité compétente désignée par l'ordonnance souveraine n° du relative à la mise sur le marché des médicaments vétérinaires en application de l'article 9 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et, si ces médicaments ont accès au marché communautaire, la Commission des Communautés européennes ;

- exclure l'installation d'essai du programme annuel de respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire et informer, si ces médicaments ont accès au marché communautaire, la Commission des Communautés européennes et les autorités compétentes des Etats membres de l'Union européenne des écarts

constatés.

Ces décisions ne peuvent être prononcées qu'après que la direction de l'installation d'essai a été invitée à fournir toute explication.

Le directeur de l'action sanitaire et sociale adresse, à la demande d'un Etat membre de l'Union européenne, des informations sur le degré de conformité aux Bonnes Pratiques de Laboratoire d'une installation d'essai ou d'une étude.

La Direction de l'Action Sanitaire et Sociale tient dûment compte des résultats des inspections d'installations d'essai et des vérifications d'études faites dans un Etat membre de l'Union européenne, afin d'éviter, dans la mesure du possible tout risque de double emploi selon le principe de protection des animaux de laboratoire.

2. Directives pour la conduite d'inspections d'installations d'essai et de vérifications d'études

L'objet de cette partie de l'annexe est d'énoncer des directives mutuellement acceptables par les Etats membres de l'Union européenne et de l'OCDE, pour la conduite d'inspections d'installations d'essai et de vérifications d'études.

Elle traite principalement des inspections d'installations d'essai, auxquelles se consacrent en grande partie les inspecteurs chargés de vérifier la conformité aux Bonnes Pratiques de Laboratoire. Les inspections d'installations d'essai comportent le plus souvent une vérification d'étude ou " examen " ; ces vérifications d'études devront aussi être menées de temps à autre, à la demande, par exemple, d'une autorité réglementaire. Des indications d'ordre général sur la conduite de vérifications d'études détaillées se trouvent à la fin de ce paragraphe.

Les inspections d'installations d'essai visent à déterminer le degré de conformité des installations d'essai et des études aux principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire et à vérifier l'intégrité des données pour s'assurer que les résultats obtenus sont d'une qualité suffisante pour que les autorités nationales réglementaires puissent procéder à une évaluation et prendre des décisions.

Les inspections donnent lieu à l'établissement de rapports qui décrivent le degré de conformité des installations d'essai aux principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire. Les installations d'essai sont inspectées de façon régulière, en principe tous les deux ans, afin que puissent être constitués et tenus à jour par la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale et les inspecteurs concernés des dossiers sur le respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire par ces installations d'essai.

Des vérifications d'études sont également menées, à la demande de la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale, de manière détaillée.

De plus amples précisions sur la plupart des points soulevés dans la présente partie de l'annexe

peuvent être obtenues en se référant aux documents consensus sur les Bonnes Pratiques de Laboratoire de l'OCDE (par exemple, sur le rôle et les responsabilités du directeur d'étude).

2.1. Inspections d'installation d'essai

Des inspections visant à vérifier le respect des principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire peuvent être effectuées dans toute installation d'essai où sont obtenues, à des fins de réglementation, des données sur l'innocuité des médicaments vétérinaires pour la santé et l'environnement. Les inspecteurs peuvent être tenus de vérifier les données relatives aux propriétés physiques, chimiques, toxicologiques ou écotoxicologiques d'une substance ou d'une préparation. Dans certains cas, les inspecteurs peuvent avoir besoin de l'aide de spécialistes de disciplines particulières.

Compte tenu de la grande diversité des installations (s'agissant tant de l'agencement des locaux que de la structure administrative) et des différents types d'études rencontrés lors des inspections, le jugement des inspecteurs chargés d'évaluer le degré et l'ampleur de la conformité aux principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire est essentiel. Il n'en reste pas moins que les inspecteurs doivent s'efforcer d'adopter une démarche uniforme pour évaluer si dans le cas d'une installation d'essai précise ou d'une étude particulière un degré de conformité adéquat est atteint pour chaque principe de Bonnes Pratiques de Laboratoire.

Dans les paragraphes suivants, des recommandations sont données sur les divers aspects de l'installation d'essai, y compris son personnel et les procédures qui sont susceptibles d'être examinées par les inspecteurs. Dans chacun des paragraphes, l'objet visé est indiqué et les points précis qui pourraient faire l'objet d'un examen lors d'une inspection d'installation d'essai sont énumérés à titre d'exemple. Ces listes ne se veulent pas exhaustives et ne doivent pas être considérées comme telles.

Les inspecteurs ne doivent pas se préoccuper du plan scientifique de l'étude, ni de l'interprétation des résultats obtenus dans les études portant sur les risques pour la santé humaine et l'environnement. Ces questions sont du ressort des autorités réglementaires auxquelles les données sont soumises à des fins de réglementation.

Les inspections d'installations d'essai et les vérifications d'études perturbent inévitablement les activités normales des installations d'essai. Les inspecteurs doivent donc effectuer leur travail de façon méthodique et selon un plan soigneusement établi et dans la mesure du possible, tenir compte des souhaits de la direction de l'installation d'essai quant aux heures auxquelles ils peuvent se rendre dans certaines parties de l'installation.

Lors des inspections d'installations d'essai et vérifications d'études, les inspecteurs ont accès à des données confidentielles ayant une valeur commerciale. Il est indispensable qu'ils veillent à ce que ces informations ne soient vues que par le personnel autorisé.

2.2. Procédures d'inspection

2.2.1. Pré-inspection

Objet : faire connaître à l'inspecteur l'installation soumise à inspection, notamment sa structure administrative, l'agencement de ses locaux et l'éventail des études qui y sont effectuées.

Avant d'effectuer une inspection d'installation d'essai ou une vérification d'étude, les inspecteurs doivent se familiariser avec l'installation qu'ils vont visiter. Ils doivent passer en revue toutes les informations existantes sur l'installation. Ces informations peuvent comprendre des rapports d'inspection antérieurs, un plan des locaux, des organigrammes, des rapports d'étude, des protocoles d'essai, ainsi qu'un curriculum vitae (CV) du personnel. Ces documents apporteront des renseignements sur :

- la nature, les dimensions et l'agencement de l'installation ;
- l'éventail des études susceptibles d'être rencontrées au cours de l'inspection ;
- la structure administrative de l'installation.

Ces renseignements sont également donnés dans le dossier «état des lieux» établi par chaque installation d'essai suivant un format communiqué par l'autorité compétente ; il est recommandé de transmettre aux inspecteurs ce dossier complété au moins deux semaines avant le début de l'inspection.

Les inspecteurs doivent noter en particulier les carences éventuelles des inspections d'installations d'essai précédentes. Lorsque aucune inspection d'installation d'essai n'a été réalisée auparavant, il est possible d'effectuer une visite de pré-inspection afin d'obtenir les renseignements pertinents.

La direction des installations d'essai peut être informée de la date et de l'heure d'arrivée des inspecteurs, de l'objectif et de la durée prévue de la visite d'inspection.

Elle peut ainsi veiller à ce que le personnel concerné soit présent et que la documentation appropriée soit disponible. Dans les cas où des documents ou dossiers particuliers doivent être examinés, il peut être utile d'en informer l'installation d'essai à l'avance afin que celle-ci puisse les communiquer immédiatement à l'inspecteur au cours de sa visite.

2.2.2. Réunion préliminaire

Objet : informer la direction et le personnel de l'installation des raisons de l'inspection d'installation d'essai ou de la vérification d'étude qui va avoir lieu et identifier les secteurs de l'installation, les études choisies pour vérification, les documents et les membres du personnel susceptibles d'être concernés.

Les détails administratifs et pratiques d'une inspection d'installation d'essai ou d'une vérification d'étude

doivent être examinés avec la direction de l'installation au début de la visite. A la réunion préliminaire, les inspecteurs doivent :

- présenter dans leurs grandes lignes l'objet et la portée de leur visite ;
- indiquer la documentation dont ils ont besoin pour procéder à l'inspection de l'installation d'essai, telle que listes des études en cours et terminées, plans des études, modes opératoires normalisés, rapports d'étude, etc. C'est à ce stade qu'il convient de décider de l'accès aux documents pertinents et, le cas échéant, de prendre des dispositions permettant leur reproduction ;
- demander des précisions ou des informations sur la structure administrative (organisation) et le personnel de l'installation ;
- demander des informations sur la conduite d'études qui ne sont pas soumises aux Bonnes Pratiques de Laboratoire dans les secteurs de l'installation d'essai où sont menées des études soumises aux principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire ;
- procéder à une première détermination des parties de l'installation d'essai concernées par l'inspection ;
- décrire les documents et spécimens qui seront nécessaires pour l'étude (les études) en cours ou terminée(s) sélectionnée(s) en vue d'une vérification d'étude ;
- indiquer qu'une réunion de clôture aura lieu à la fin de l'inspection.

Avant de mener plus loin l'inspection d'installation d'essai, il est souhaitable que l'inspecteur prenne contact avec le service de l'installation chargé de l'assurance qualité (AQ).

En règle générale, il est utile que les inspecteurs soient accompagnés par un membre du service interne chargé de l'assurance qualité lors de la visite d'une installation.

Les inspecteurs peuvent éventuellement demander qu'une pièce leur soit réservée pour examiner les documents et pour d'autres activités.

2.2.3. Organisation et personnel

Objet : déterminer si l'installation d'essai dispose d'un personnel qualifié, de ressources en personnel et de services de soutien suffisants pour la diversité et le nombre des études entreprises ; vérifier que la structure administrative est appropriée et que la direction a mis en place pour son personnel une politique de formation et de surveillance sanitaire, adaptée aux études entreprises dans l'installation.

La direction doit être invitée à fournir certains documents, tels que :

- un plan des locaux ;
- les organigrammes de la gestion de l'installation et de son organisation au plan scientifique ;
- les curriculum vitae du personnel impliqué dans la (les) catégorie(s) d'études choisies pour vérification ;
- la (les) liste(s) des études en cours et terminées ainsi que les informations sur la nature de l'étude, les dates de début et d'achèvement, les systèmes d'essai, les méthodes d'application de l'élément d'essai et le nom du directeur d'étude ;
- la politique suivie en matière de surveillance sanitaire du personnel ;
- des descriptions de tâches, ainsi que des dossiers sur les programmes de formation du personnel ;
- un index des modes opératoires normalisés de l'installation ;
- les modes opératoires normalisés spécifiques en rapport avec les études ou les procédures inspectées ou vérifiées ;
- la (les) liste(s) des directeurs d'étude et des donneurs d'ordre impliqués dans les études vérifiées.

L'inspecteur doit vérifier, en particulier :

- les listes des études en cours et terminées pour évaluer le volume des travaux entrepris par l'installation d'essai ;
- l'identité et les qualifications des directeurs d'étude, du responsable du service d'assurance qualité, ainsi que celles d'autres membres du personnel ;
- l'existence de modes opératoires normalisés pour tous les domaines d'essai pertinents.

Remarque : Si la direction ou le personnel d'assurance de la qualité est localisé dans des installations extérieures à l'installation d'essai, il convient de préciser la localisation de ce personnel (cela peut être le cas également du personnel d'autres installations d'essai intervenant dans les études non cliniques) ainsi que sa place dans la hiérarchie. Si nécessaire, les inspecteurs procèdent à une vérification des organismes prestataires de service.

2.2.4. Programme d'assurance qualité

Objet : déterminer si la direction dispose de systèmes appropriés pour s'assurer que les études sont conduites en accord avec les principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire.

Le responsable du service assurance qualité (AQ) doit être invité à faire la démonstration des systèmes et des méthodes prévus pour les audits et la vérification de la qualité des études, ainsi que du système utilisé pour enregistrer les observations effectuées lors de la vérification de la qualité.

Les inspecteurs doivent vérifier :

- les qualifications du responsable AQ et de tout le personnel du service placé sous sa direction ;
- l'indépendance du service AQ par rapport au personnel participant aux études ;
- la façon dont le service AQ programme et effectue les audits, et dont il vérifie les phases critiques relevées dans une étude, ainsi que les ressources disponibles pour les activités d'audit et de vérification de la qualité ;
- les dispositions prévues pour assurer la vérification sur la base d'échantillons dans le cas où la durée des études est si brève qu'il est impossible de vérifier chacune d'entre elles ;
- l'ampleur et la précision des vérifications d'assurance qualité lors de la réalisation pratique de l'étude ;
- l'ampleur et la précision des vérifications d'assurance qualité appliquées aux tâches courantes de l'installation d'essai ;
- les procédures d'assurance qualité applicables à la vérification du rapport final, afin de veiller à ce que celui-ci soit conforme aux données brutes ;
- la notification à la direction, par le service AQ, des problèmes de nature à altérer la qualité ou l'intégrité d'une étude ;
- les mesures prises par le service AQ lorsque des écarts sont constatés ;
- le rôle de l'AQ (le cas échéant) dans le cas où des études sont effectuées en partie ou en totalité dans des laboratoires sous-traitants ;
- la contribution (le cas échéant) du service AQ à l'examen, la révision et la mise à jour des modes opératoires normalisés.

2.2.5. Installations

Objet : déterminer si les dimensions, l'agencement et la localisation de l'installation d'essai, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur, lui permettent de répondre aux exigences des études entreprises.

L'inspecteur doit vérifier :

- que l'agencement de l'installation permet une séparation suffisante des différentes activités de manière que, par exemple, les éléments d'essai, les animaux, les régimes alimentaires, les spécimens pathologiques, etc, d'une étude ne puissent être confondus avec ceux d'une autre ;
- qu'il existe des procédures de contrôle et de surveillance des conditions d'environnement et qu'elles opèrent convenablement dans les zones les plus importantes, comme l'animalerie et les autres salles réservées aux systèmes d'essai biologiques, les aires de stockage des éléments d'essai et les secteurs de laboratoires ;
- que l'entretien général des diverses installations est suffisant et qu'il existe des procédures de lutte contre les parasites, en cas de besoin.

2.2.6. Soins, logement et confinement des systèmes d'essai biologiques

Objet : déterminer si, dans le cas d'études sur les animaux ou d'autres systèmes d'essai biologiques, l'installation d'essai dispose d'un équipement approprié et des conditions suffisantes pour assurer leur soins, leur logement et leur confinement, de manière à prévenir le stress et autres problèmes qui pourraient affecter les systèmes d'essai et donc la qualité des données.

Une installation d'essai peut réaliser des études nécessitant diverses espèces animales ou végétales ainsi que des systèmes microbiologiques ou d'autres systèmes cellulaires ou intracellulaires. Le type de systèmes d'essai utilisé détermine les aspects relatifs aux soins, au logement et au confinement que l'inspecteur doit vérifier.

L'inspecteur vérifie selon les systèmes d'essai :

- que les installations sont adaptées aux systèmes d'essai biologiques utilisés et aux exigences de l'essai à effectuer ;
- que des dispositions sont prévues pour mettre en quarantaine les animaux et les végétaux introduits dans l'installation, et qu'elles fonctionnent de manière satisfaisante ;
- que des dispositions sont prévues pour isoler les animaux (ou les autres éléments d'un système d'essai, le cas échéant) dont on sait ou dont on soupçonne qu'ils sont malades ou porteurs de maladies ;
- qu'un contrôle et des registres appropriés sur la santé, le comportement ou d'autres aspects, en fonction des caractéristiques du système d'essai sont prévus ;
- que l'équipement destiné à assurer les conditions d'environnement requises pour chaque système

d'essai biologique est adéquat, bien entretenu et efficace ;

- que les cages, râteliers, réservoirs et autres récipients, ainsi que les autres équipements accessoires sont maintenus dans un état de propreté suffisant ;
- que les analyses visant à vérifier les conditions d'environnement et les systèmes de soutien sont effectués de la façon requise ;
- qu'il existe des procédures de suivi des soins et des procédures d'autopsie ;
- qu'il existe des dispositifs adaptés et respectant les dispositions réglementaires en vigueur pour l'enlèvement et l'évacuation des déchets animaux et des résidus des systèmes d'essai et que ces dispositifs sont utilisés de façon à réduire au minimum l'infestation par les parasites, les odeurs, les risques de maladies et la contamination de l'environnement ;
- que des aires de stockage sont prévues pour les aliments pour animaux ou des produits équivalents, pour tous les systèmes d'essai ; que ces aires ne sont pas utilisées pour stocker d'autres matériaux tels que les éléments d'essai, produits chimiques de lutte contre les parasites ou désinfectants, et qu'elles sont séparées des zones abritant les animaux ou les autres systèmes d'essai biologiques ;
- que les aliments et les litières stockés, sont à l'abri de conditions néfastes d'environnement, d'infestation et de contamination.

Lorsque l'installation d'essai utilise des animaux de laboratoires comme systèmes d'essai, l'inspecteur vérifie le respect des dispositions relatives à la protection des animaux utilisés à des fins d'expériences ou de recherches telles qu'elles sont fixées par la loi n° 1.128 du 7 novembre 1989 relative au traitement des animaux et de ses textes d'application.

2.2.7. Appareils, matériaux, réactifs et spécimens

Objet : déterminer si l'installation d'essai dispose d'appareils en bon état de marche, convenablement situés, en quantité suffisante et de capacité adéquate pour répondre aux exigences des essais qui y sont effectués et s'assurer que les matériaux, les réactifs et les spécimens sont correctement étiquetés, utilisés et stockés.

L'inspecteur doit vérifier :

- que les appareils sont propres et en bon état de marche ;
- que des registres ont été tenus sur le fonctionnement, l'entretien, la vérification, l'étalonnage et la validation des équipements et des appareils de mesure (y compris des systèmes informatiques) ;
- que les matériaux et les réactifs chimiques sont correctement étiquetés et stockés à la bonne

température et que les dates d'expiration sont respectées. Les étiquettes des réactifs doivent en indiquer l'origine, la nature et la concentration et/ou d'autres informations pertinentes ;

- que l'identification des spécimens précise bien le système d'essai, l'étude effectuée, la nature et la date de prélèvement du spécimen ;
- que les appareils et les matériaux utilisés n'altèrent pas de façon appréciable le système d'essai ;
- que toute défaillance de l'équipement ne peut conduire à une contamination des éléments d'essai ou de référence, à des stress incontrôlés sur le système d'essai ou à des résultats erronés.

2.2.8. Systèmes d'essai

Objet : déterminer s'il existe des procédures appropriées pour la manipulation et le contrôle des divers systèmes d'essai requis par les études entreprises dans l'installation, par exemple des systèmes chimiques, physiques, cellulaires, microbiologiques, végétaux ou animaux.

Systèmes d'essai physiques et chimiques

L'inspecteur doit vérifier :

- que la stabilité des éléments d'essai et de référence a été déterminée conformément aux prescriptions éventuelles du plan d'étude, et que les éléments de référence visées dans les plans d'essai ont été utilisés ;
- que, dans les systèmes automatisés, les données obtenues sous forme de graphiques, de courbes d'enregistrement ou de sorties d'imprimante ont été classées comme données brutes et archivées.

Systèmes d'essai biologiques

Prenant en compte les points pertinents ci-dessus relatifs au soin, au logement et au confinement des systèmes d'essai biologiques, l'inspecteur doit vérifier :

- que les systèmes d'essai correspondent à ce qui est défini dans les plans d'étude ;
- que les systèmes d'essai sont identifiés correctement et, si cela est nécessaire et approprié, de manière univoque tout au long de l'étude, qu'il existe des registres sur la réception et sur le nombre de systèmes d'essai reçus, utilisés, remplacés ou rejetés, largement étayés de pièces justificatives ;
- que les logements ou les récipients des systèmes d'essai sont correctement identifiés avec toutes les informations nécessaires ;

- qu'il existe une séparation suffisante entre les études conduites sur les mêmes espèces animales (ou les mêmes systèmes d'essai biologiques) mais avec des substances différentes ;
- que la séparation des espèces animales (et des autres systèmes d'essai biologiques) est assurée de manière satisfaisante, dans l'espace et dans le temps ;
- que l'environnement des systèmes d'essai biologiques est tel qu'il est défini dans le plan d'étude ou dans les modes opératoires normalisés, notamment en ce qui concerne la température ou les cycles lumière/ obscurité ;
- que les registres sur la réception, la manutention, le logement ou le confinement, le soin et l'évaluation de l'état de santé sont adaptés aux caractéristiques des systèmes d'essai ;
- qu'il existe des registres sur l'examen, la quarantaine, la morbidité, la mortalité, le comportement, ainsi que sur le diagnostic et le traitement des affections des systèmes d'essai animaux et végétaux ou sur d'autres aspects analogues adaptés à chaque système d'essai biologique ;
- que des dispositions sont prévues pour l'élimination satisfaisante des systèmes d'essai à l'issue des essais.

2.2.9. Eléments d'essai et de référence

Objet : déterminer si l'installation d'essai dispose de procédures destinées :

- I) à s'assurer que la nature, la concentration, la quantité et la composition des éléments d'essai et de référence sont conformes aux prescriptions ;
- II) à réceptionner et à stocker correctement les éléments d'essai et de référence.

L'inspecteur doit vérifier :

- qu'il existe des registres sur la réception, (y compris sur l'identité de la personne qui en est responsable), la manutention, l'échantillonnage, l'utilisation et le stockage des éléments d'essai et de référence ;
- que la gestion du stock des éléments d'essai et de référence est assurée ;
- que les récipients des éléments d'essai et de référence sont correctement étiquetés ;
- que les conditions de stockage sont à même de préserver la concentration, la pureté et la stabilité des éléments d'essai et de référence ;

- lorsqu'il y a lieu, que des registres sont tenus pour déterminer l'identité, la pureté, la composition et la stabilité des éléments d'essai et de référence et les spécifications des véhicules et des aliments utilisés comme véhicule et pour en prévenir la contamination ;
- lorsqu'il y a lieu, qu'il existe des procédures (modes opératoires normalisés) pour la détermination de l'homogénéité et de la stabilité des mélanges contenant des éléments d'essai et de référence ;
- lorsqu'il y a lieu, que les récipients contenant des mélanges (ou des dilutions) des éléments d'essai ou de référence sont étiquetés et des registres sont tenus sur l'homogénéité et la stabilité de leur contenu ;
- si la durée de l'essai est supérieure à quatre semaines, que des échantillons de chaque lot d'éléments d'essai et de référence ont été prélevés à des fins d'analyse et qu'ils ont été conservés pendant une durée appropriée ;
- que des procédures sont prévues pour le mélange des éléments de façon à éviter les erreurs d'identification et la contamination réciproque.

2.2.10. Modes opératoires normalisés

Objet : déterminer si l'installation d'essai dispose de modes opératoires normalisés écrits pour tous les aspects importants de ses activités, compte tenu du fait qu'il s'agit là d'un des principaux moyens pour la direction de contrôler les activités de l'installation. Ces modes opératoires ont un rapport direct avec les aspects les plus courants des essais menés par l'installation d'essai.

L'inspecteur doit vérifier :

- que chaque secteur de l'installation d'essai a un accès immédiat à des exemplaires agréés des modes opératoires normalisés appropriés ;
- qu'il y a des procédures pour la création, la diffusion et la mise à jour des modes opératoires normalisés ;
- que tout amendement ou changement dans les modes opératoires normalisés a été agréé et daté ;
- que des dossiers chronologiques des modes opératoires normalisés sont tenus à jour ;
- que des modes opératoires normalisés sont disponibles pour les activités suivantes et, éventuellement, pour d'autres activités :

l) réception, détermination de l'identité, de la pureté, de la composition et de la stabilité, étiquetage, manutention, échantillonnage, utilisation et stockage des éléments d'essai et de référence ;

- II) utilisation, entretien, nettoyage, étalonnage et validation des appareils de mesure, des systèmes informatiques et des équipements de régulation des conditions ambiantes ;
- III) préparation des réactifs et dosage des préparations ;
- IV) tenue de registres, établissement de rapports, stockage et consultation des registres et rapports ;
- V) préparation et régulation des conditions ambiantes des zones contenant les systèmes d'essai ;
- VI) réception, transfert, localisation, caractérisation, identification et entretien des systèmes d'essai ;
- VII) manipulation des systèmes d'essai avant, pendant et à la fin de l'étude ;
- VIII) élimination des systèmes d'essai ;
- IX) utilisation d'agents de lutte contre les parasites et d'agents nettoyants ;
- X) opérations liées au programme d'assurance qualité.

Les inspecteurs peuvent demander la liste complète des modes opératoires normalisés écrits de l'installation d'essai ainsi que des extraits représentatifs de ces modes opératoires.

2.2.11. Réalisation de l'étude

Objet : vérifier qu'il existe des plans d'étude écrits et que les plans et le déroulement des études sont en accord avec les principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire.

L'inspecteur doit vérifier :

- que le plan d'étude a été signé par le directeur d'étude ;
- que toutes les modifications apportées au plan d'étude ont été signées et datées par le directeur d'étude ;
- lorsqu'il y a lieu, que la date d'agrément du plan de l'étude par le donneur d'ordre a été enregistrée ;
- que les mesures, les observations et les examens sont réalisés conformément au plan d'étude et aux modes opératoires normalisés appropriés ;
- que les résultats de ces mesures, observations et examens ont été enregistrés de manière directe, rapide, précise et lisible et qu'ils ont été signés (ou paraphés) et datés ;

- que toutes les modifications apportées aux données brutes, y compris à celles mises en mémoire sur ordinateur, ne se superposent pas aux mentions précédentes, indiquent la raison, la date de la modification et l'identité de la personne qui y a procédé ;
- que les données obtenues par ordinateur ou mises en mémoire sont identifiées et que les procédures de sauvegarde ou de protection contre les amendements non autorisés sont appropriées ;
- que les systèmes informatiques utilisés dans le cadre de l'étude sont fiables, exacts et ont été validés ;
- que tous les événements imprévus consignés dans les données brutes ont été étudiés et évalués ;
- que les résultats présentés dans les rapports (provisaires ou finals) de l'étude sont concordants et complets et qu'ils reflètent correctement les données brutes.

2.2.12. Compte rendu des résultats de l'étude

Objet : vérifier que les rapports finals sont établis en accord avec les principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire.

Lorsqu'il examine un rapport final, l'inspecteur doit vérifier :

- qu'il est signé et daté par le directeur d'étude pour indiquer qu'il prend la responsabilité de la validité de l'étude et confirme que l'étude a été conduite conformément aux principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire ;
- qu'il est signé et daté par les autres principaux chercheurs, si des rapports émanant des principaux chercheurs dans les disciplines auxquelles l'étude fait appel y sont inclus ;
- qu'une déclaration sur l'assurance qualité figure dans le rapport, qu'elle est signée et datée ;
- que les amendements éventuels ont été apportés par le personnel compétent ;
- que le rapport donne la liste des emplacements dans les archives de tous les échantillons, spécimens et données brutes.

2.2.13. Stockage et conservation des documents

Objet : déterminer si l'installation a établi des registres et des rapports adéquats et si des dispositions appropriées ont été prises pour assurer le stockage et la conservation en toute sécurité des documents et des matériels.

L'inspecteur doit vérifier :

- qu'une personne a été désignée comme responsable des archives ;
- les salles d'archives servant au stockage des plans d'étude, des données brutes (y compris celles obtenues dans le cadre d'études sur les Bonnes Pratiques de Laboratoire ayant été interrompues), des rapports finaux, des échantillons des éléments d'essai et de référence et des spécimens, ainsi que des registres sur les qualifications et la formation du personnel ;
- la procédure de consultation du matériel archivé ;
- les procédures qui limitent l'accès aux archives au personnel autorisé et les registres où figure le nom des personnes ayant accès aux données brutes, diapositives, etc ;
- qu'un inventaire des matériels retirés des archives, ou à l'inverse rentrés est tenu ;
- que les documents et les matériaux sont conservés pendant le temps nécessaire ou approprié et que des mesures sont prises pour éviter qu'ils ne soient perdus ou endommagés par le feu, des conditions ambiantes nocives, etc.

2.3. Vérifications d'études

En général, les inspections d'installations d'essai comportent, entre autres, des vérifications d'études qui consistent en des examens d'études en cours ou complétées. Des vérifications d'études particulières sont également souvent requises par les autorités réglementaires ; celles-ci peuvent être effectuées indépendamment d'inspections d'installations d'essai.

En raison de la grande diversité des études qui peuvent être ainsi vérifiées, il ne convient de donner que des indications d'ordre général, et les inspecteurs et autres personnes prenant part à la vérification doivent toujours exercer leur jugement sur la nature et la portée des examens qu'ils effectuent. Leur but doit être de reconstruire l'étude en comparant le rapport final au plan d'étude, aux modes opératoires normalisés, aux données brutes et autres documents archivés.

Dans certains cas, les inspecteurs peuvent avoir besoin de l'aide d'experts pour mener efficacement une vérification d'étude ; par exemple, lorsqu'ils doivent examiner au microscope des coupes de tissus.

Lorsqu'il effectue une vérification d'étude, l'inspecteur doit :

- obtenir le nom, la description des tâches et le résumé de la formation et de l'expérience de certains membres du personnel engagés dans l'étude ou les études, tels que le directeur d'étude et les principaux chercheurs ;

- s'assurer qu'il existe un nombre suffisant de personnes formées dans les domaines se rapportant à l'étude ou aux études entreprises ;
- déterminer les différents appareils ou équipements spéciaux utilisés dans l'étude et examiner les registres relatifs à la calibration, à l'entretien et au service de ces équipements ;
- examiner les registres relatifs à la stabilité des éléments d'essai, aux analyses de ces éléments et des préparations, aux analyses d'aliments ;
- essayer de déterminer, dans la mesure du possible à travers un entretien, les tâches dévolues à des personnes choisies participant à l'étude, pour savoir si ces personnes ont disposé de suffisamment de temps pour accomplir les tâches qui leur étaient assignées dans le plan d'étude ;
- se procurer des exemplaires de tous les documents décrivant les procédures de contrôle ou faisant partie intégrante de l'étude, notamment :

I) le plan de l'étude ;

II) les modes opératoires normalisés en vigueur à l'époque où l'étude a été faite ;

III) les registres, carnets de laboratoire, dossiers, fiches de travail, sorties d'imprimante, etc ; la vérification des calculs, le cas échéant, et

IV) le rapport final ;

- s'assurer que le plan de l'étude et les modifications autorisées ont été respectés ;
- s'assurer de la cohérence de l'ensemble des données.

Dans les études pour lesquelles des animaux (par exemple des rongeurs et d'autres mammifères) sont utilisés, l'inspecteur doit examiner ce qu'il advient d'un certain pourcentage d'animaux depuis leur arrivée à l'installation d'essai jusqu'à leur autopsie. Il doit accorder une attention particulière aux dossiers concernant :

- le poids corporel des animaux, les quantités d'eau et d'aliments ingérés, la préparation et l'administration des doses, etc ;
- les observations cliniques et les résultats d'autopsie ;
- les examens biologiques ;
- la pathologie.

2.4. Fin de l'inspection ou de la vérification d'étude

A la fin de la mission d'inspection, les inspecteurs discutent leurs premières conclusions avec les représentants de l'installation d'essai au cours d'une réunion de clôture d'inspection. Les observations formulées à la suite de la mission d'inspection sont communiquées sous forme d'un rapport d'inspection, au responsable de l'installation d'essai par le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale.

Les inspecteurs s'assurent auprès du responsable de l'installation d'essai que des mesures seront prises pour remédier à l'ensemble des anomalies décelées au cours de l'inspection.

Les inspecteurs peuvent se rendre à nouveau dans l'installation d'essai après un certain temps afin de vérifier que les mesures nécessaires ont été prises.

Si une inspection fait apparaître un grave écart par rapport aux principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire et si les inspecteurs estiment que cet écart peut avoir compromis l'intégrité ou l'authenticité de l'étude vérifiée ou d'autres études réalisées dans l'installation, ils le notifient au Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale.

Les mesures prises par la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale dépendront de la nature et de l'ampleur du manquement au respect des principes des Bonnes Pratiques de Laboratoire (cf. point 1. de la section III).

Après l'inspection d'une installation d'essai, un certificat d'évaluation de la conformité aux Bonnes Pratiques de Laboratoire est établi. Il indique la date d'inspection et le statut de conformité de l'installation.

Lorsqu'une vérification d'étude a été réalisée à la demande d'une autre autorité compétente, un compte rendu complet des conclusions est établi et adressé à cette autorité concernée par le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale.

A N N E X E II

NORMES ET PROTOCOLES APPLICABLES AUX ESSAIS ANALYTIQUES, TOXICOLOGIQUES, PHARMACOLOGIQUES ET CLINIQUES EN MATIERE D'ESSAIS DE MEDICAMENTS VETERINAIRES

SOMMAIRE

LIVRE PREMIER

INTRODUCTION

Titre Ier : EXIGENCES RELATIVES AUX MEDICAMENTS VETERINAIRES AUTRES QUE LES MEDICAMENTS VETERINAIRES IMMUNOLOGIQUES

Première partie : Essais analytiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)

A. Composition qualitative et quantitative des médicaments

B. Description du mode de préparation

C. Contrôle des matières premières

C bis. Mesures spécifiques concernant la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes animales

D. Contrôles sur les produits intermédiaires de la fabrication

E. Contrôles du produit fini

F. Contrôles de stabilité

Deuxième partie : Essais d'innocuité et étude des résidus

A. Essais d'innocuité

Chapitre Ier : Conduite des essais

Chapitre II : Présentation des renseignements et documents

B. Etude des résidus

Chapitre Ier : Conduite des essais

Chapitre II : Présentation des renseignements et documents

Troisième partie : Essais précliniques et cliniques

Chapitre Ier : Exigences d'ordre préclinique

A. Pharmacologie

B. Tolérance chez l'animal de destination

C. Résistance

Chapitre II : Exigences d'ordre clinique

Chapitre III : Renseignements et documents

Titre II : EXIGENCES RELATIVES AUX MEDICAMENTS VETERINAIRES IMMUNOLOGIQUES

Première partie : Essais analytiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)

A. Composition qualitative et quantitative des composants

B. Description du mode de préparation du produit fini

C. Production et contrôle des matières premières

C bis. Mesures spécifiques concernant la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes animales

D. Contrôles au cours de la production

E. Contrôles du produit fini

F. Essais de stabilité

Deuxième partie : Essais d'innocuité

A. Introduction

B. Prescriptions générales

C. Essais de laboratoire

D. Etudes sur le terrain

E. Ecotoxicité

Troisième partie : Essais d'efficacité

A. Introduction

B. Prescriptions générale

C. Essais de laboratoire

D. Etudes sur le terrain

Quatrième partie : renseignements et documents relatifs aux contrôles d'innocuité et aux essais d'efficacité des médicaments vétérinaires immunologiques

A. Introduction

B. Etudes de laboratoire

C. Etudes sur le terrain

D. Conclusions générales

E. Références bibliographiques

F. Rapports d'experts finaux

LIVRE SECOND

LIGNE DIRECTRICE POUR REDUIRE AU MINIMUM LES RISQUES DE TRANSMISSION DES AGENTS D'ENCEPHALOPATHIES SPONGIFORMES ANIMALES PAR LES MEDICAMENTS VETERINAIRES

LIVRE PREMIER

INTRODUCTION

Les renseignements et documents qui doivent être joints à une demande d'autorisation de mise sur le marché, soumise en application des dispositions de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire complétées par celles de l'arrêté ministériel n° 2003-170 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments vétérinaires, sont présentés conformément aux dispositions prévues par la présente annexe et en tenant compte des instructions formulées dans la version en vigueur de l'Avis aux demandeurs d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage vétérinaire publié par la Commission européenne.

Les demandeurs devront constituer le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché en tenant compte des notes explicatives communautaires élaborées en liaison avec le Comité des médicaments vétérinaires.

Toute information utile pour l'évaluation du médicament concerné, qu'elle soit favorable ou défavorable, doit être jointe à la demande. Il convient notamment de fournir tous les détails pertinents concernant tout contrôle ou essai incomplet ou abandonné relatif au médicament vétérinaire.

De plus, une fois l'autorisation de mise sur le marché accordée, toute information relative à l'évaluation du rapport bénéfice/risque qui ne se trouve pas dans la demande d'origine doit être communiquée immédiatement aux autorités compétentes.

Toutes les expériences menées sur des animaux de laboratoire doivent être réalisées en conformité avec les dispositions applicables aux expériences pratiquées sur les animaux de laboratoire.

Il convient de fournir des rapports d'experts sur la documentation analytique, la documentation se rapportant à l'innocuité, la documentation relative aux résidus ainsi que la documentation concernant les essais cliniques ou les essais d'efficacité dans le cas des médicaments vétérinaires immunologiques.

Chaque rapport d'expert doit consister en une évaluation critique des divers contrôles et/ou essais pratiqués conformément au présent arrêté et doit mettre en évidence toutes les données utiles pour cette évaluation. L'expert doit préciser si, à son avis, les garanties fournies en matière de qualité, d'innocuité et d'efficacité du médicament faisant l'objet de la demande d'autorisation de mise sur le marché sont suffisantes. Un simple résumé factuel n'est pas suffisant.

Toutes les données importantes sont résumées en annexe au rapport d'expert et, dans la mesure du possible, présentées sous forme de tableaux ou de graphiques.

Le rapport d'expert et les résumés comportent des références précises aux informations qui se trouvent dans la documentation de base.

Tout rapport d'expert doit être préparé par une personne ayant les qualifications et l'expérience appropriées ; il porte la signature de l'expert et l'indication de la date à laquelle il a été établi. Il convient d'y joindre de brèves informations sur les titres, la formation et l'expérience professionnelle de l'expert.

Les relations professionnelles de l'expert avec le demandeur sont précisées.

Les dispositions prévues au titre Ier du livre premier la présente annexe s'appliquent aux médicaments vétérinaires autres que les médicaments vétérinaires immunologiques.

Les dispositions prévues au titre II du livre premier de la présente annexe s'appliquent aux médicaments vétérinaires immunologiques.

TITRE Ier : EXIGENCES RELATIVES AUX MEDICAMENTS VETERINAIRES AUTRES QUE LES MEDICAMENTS VETERINAIRES IMMUNOLOGIQUES

Première partie : Essais analytiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)

Le compte rendu des essais physico-chimiques, biologiques et microbiologiques présentés à l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché décrit objectivement les constatations et les résultats qualitatifs et quantitatifs obtenus.

L'expert se prononce sur la conformité du produit à la composition déclarée et sur la valeur des méthodes de contrôle qui seront utilisées par le fabricant.

Toutes les méthodes d'analyse doivent correspondre à l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et être validées ; les résultats des études de validation doivent être fournis.

La ou les méthodes d'analyse doivent être détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles effectués à la demande des autorités compétentes ; le matériel particulier qui pourrait être employé doit faire l'objet d'une description suffisante, avec schéma éventuel à l'appui et la formule des réactifs de laboratoire doit être complétée, si nécessaire, par le mode de préparation.

Pour des méthodes d'analyse figurant à la pharmacopée européenne ou à la pharmacopée d'un Etat membre de l'Union européenne, cette description peut être remplacée par une référence précise à la pharmacopée en question.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché sont présentés conformément aux prescriptions ci-après.

A. Compositions qualitative et quantitative des médicaments

1. Description qualitative

Par «description qualitative» de tous les composants du médicament, il faut entendre la désignation ou la description :

- du ou des principes actifs ;
- du ou des composants de l'excipient, quelle que soit la nature et quelle que soit la quantité mise en œuvre, y compris les colorants, conservateurs, adjuvants, stabilisants, épaississants, émulsifiants, correcteurs du goût, aromatisants, etc ;

- des éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être ingérés ou plus généralement administrés à l'animal tels que capsules, gélules, etc.

Ces indications sont complétées par tous renseignements utiles sur le conditionnement primaire et, éventuellement, sur son mode de fermeture, sur les dispositifs avec lesquels le médicament sera utilisé ou administré et qui seront délivrés avec le médicament.

2. La désignation des différents composants du médicament doit être exprimée en termes usuels, c'est-à-dire que sont utilisées, sans préjudice des dispositions fixées par voie réglementaire :

- pour les produits figurant à la pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée française lorsque les fabrications sont exécutées sur le territoire national, obligatoirement la dénomination principale retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite pharmacopée ;
- pour les autres produits, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé, pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, de la dénomination scientifique exacte ; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de dénomination scientifique exacte seront désignés par une évocation de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles ;
- pour les matières colorantes, la désignation par le numéro «E» qui leur est affecté et figurant en annexe de l'arrêté ministériel n° 2003-165 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments à usage humain.

3. Composition quantitative

3.1. Pour donner la «composition quantitative» de tous les composants du médicament, il faut, selon la forme pharmaceutique, préciser pour les principes actifs, le poids ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de poids ou de volume.

Les unités d'activité biologique sont utilisées pour les produits qui ne peuvent être définis chimiquement.

Lorsque l'Organisation Mondiale de la Santé a défini une unité internationale d'activité biologique, celle-ci est utilisée.

Les unités d'activité biologique qui n'ont fait l'objet d'aucune publication sont exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance.

Chaque fois que possible, l'activité biologique par unité de poids est indiquée ; pour les constituants de l'excipient, le poids ou le volume de chacun d'eux.

Ces indications sont complétées :

- pour les préparations injectables, par le poids ou le nombre d'unités d'activité biologique de chaque principe actif contenu dans le conditionnement primaire, compte tenu du volume utilisable, le cas échéant après reconstitution ;
- pour les médicaments devant être administrés par goutte, par le poids ou le nombre d'unités d'activité biologique de chaque principe actif contenu dans le nombre de gouttes correspondant à 1 millilitre ou à 1 gramme de préparation ;
- pour les sirops, émulsions, granulés et autres formes pharmaceutiques destinés à être administrés selon des mesures, par le poids ou le nombre d'unités d'activité biologique de chaque principe actif par mesure.

3.2. Les principes actifs à l'état de composés ou de dérivés sont désignés quantitativement par leur poids global et, si nécessaire ou significatif, par le poids de la ou des fractions actives de la molécule.

3.3. Pour les médicaments contenant un principe actif qui fait l'objet d'une première demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne, la composition quantitative d'un principe actif qui est un sel ou un hydrate doit être systématiquement exprimée en fonction du poids de la fraction ou des fractions actives de la molécule.

4. Développement galénique

Le choix de la composition, des constituants et du conditionnement primaire, de même que la fonction des excipients dans le produit fini doivent être expliqués et justifiés par des données scientifiques relatives au développement galénique.

Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués.

B. Description du mode de préparation

La description du mode de préparation est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.

A cet effet, elle comporte au minimum :

- l'évocation des diverses étapes de fabrication permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutique n'ont pas pu provoquer d'altération des composants ;
- en cas de fabrication en continu, tous les renseignements sur les garanties d'homogénéité du produit fini ;

- la formule réelle de fabrication, avec indication quantitative de toutes les substances utilisées, les quantités d'excipient pouvant toutefois être données de manière approximative, dans la mesure où la forme pharmaceutique le nécessite. Il sera fait mention des produits disparaissant au cours de la fabrication. Tout surdosage doit être indiqué et justifié ;
- la désignation des stades de fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication lorsque ces essais apparaissent, compte tenu des autres éléments du dossier, nécessaires au contrôle du produit fini ;
- des études expérimentales de validation du procédé de fabrication lorsqu'il s'agit d'une méthode de fabrication peu courante ou lorsque cela est essentiel, compte tenu du produit ;
- pour les médicaments stériles, les renseignements sur les procédures d'asepsie et/ou les procédés de stérilisation mis en œuvre.

C. Contrôle des matières premières

1. Pour l'application du présent paragraphe, il faut entendre par «matières premières» tous les composants du médicament et, si besoin est, le conditionnement primaire tels que mentionnés au paragraphe A. 1.

Dans le cas :

- d'un principe actif qui n'est pas décrit dans la pharmacopée européenne, ou dans la pharmacopée française, ou dans celle d'un autre Etat membre de l'Union européenne ;
- d'un principe actif décrit dans la pharmacopée européenne ou, à défaut, dans la pharmacopée française, ou dans la pharmacopée d'un autre Etat membre de l'Union européenne, lorsqu'il est produit selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans la monographie et pour lequel la monographie ne permet donc pas un contrôle adéquat de la qualité, fabriqué par une personne autre que le demandeur, ce dernier peut prendre les dispositions nécessaires pour que la description détaillée des procédés de fabrication, le contrôle de qualité en cours de fabrication et la validation des procédés soient fournis directement aux autorités compétentes par le fabricant du principe actif.

Dans ce cas, le fabricant doit cependant fournir au demandeur toutes les données nécessaires qui permettront à ce dernier d'assurer sa propre responsabilité relative au médicament.

Le producteur doit s'engager par écrit, vis-à-vis du demandeur, à garantir la constance de fabrication d'un lot à l'autre et à ne pas procéder à une modification du procédé de fabrication ou des spécifications sans le tenir informé.

Les documents et renseignements à l'appui d'une telle modification sont fournis aux autorités

compétentes.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation comprennent notamment les résultats des essais, y compris les analyses des lots, notamment pour les principes actifs, qui se rapportent au contrôle de qualité de tous les constituants mis en œuvre.

1.1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées

Les monographies de la pharmacopée européenne s'imposent pour tous les produits y figurant.

Pour les autres produits, les monographies de la pharmacopée française s'imposent lorsque les fabrications sont exécutées sur le territoire national.

Lorsque la fabrication est effectuée dans un Etat membre de l'Union européenne, référence peut être faite à la pharmacopée de cet Etat. La description des méthodes analytiques peut être remplacée par la référence détaillée à la pharmacopée en question. Toutefois, lorsqu'une matière première inscrite dans une pharmacopée a été préparée selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non contrôlées dans la monographie, ces impuretés doivent être signalées avec l'indication des limites maximales admissibles et une procédure d'analyse appropriée doit être décrite.

Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences de l'arrêté ministériel n° du fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments à usage humain.

Les essais de routine à exécuter sur chaque lot de matières premières doivent être déclarés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. Si d'autres essais que ceux mentionnés dans la pharmacopée sont utilisés, il faut fournir la preuve que les matières premières répondent aux exigences de qualité de cette pharmacopée.

Au cas où une spécification d'une monographie de la pharmacopée européenne ou, à défaut, de la pharmacopée française lorsque les fabrications sont exécutées sur le territoire national, ou de la Pharmacopée d'un autre Etat membre de l'Union européenne ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, les autorités compétentes peuvent exiger du responsable de la mise sur le marché des spécifications plus appropriées. Elles en informent les autorités responsables de la pharmacopée en cause. La personne responsable de la mise sur le marché du médicament fournit aux autorités de la pharmacopée concernée les renseignements relatifs à l'insuffisance signalée par les autorités compétentes et aux spécifications supplémentaires qui ont été appliquées.

Lorsqu'une substance n'est décrite ni dans la pharmacopée européenne, ni dans la pharmacopée française, ni dans celle d'un autre Etat membre de l'Union européenne, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée. Dans ce cas, le demandeur présentera une copie de la monographie accompagnée, si nécessaire, de la validation des procédures d'analyse contenues dans cette monographie et, le cas échéant, d'une traduction faite sous la responsabilité du

demandeur.

1.2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée

Les composants ne figurant à aucune pharmacopée font l'objet d'une monographie portant sur chacune des rubriques

suivantes :

a) la dénomination de la substance, répondant aux exigences du paragraphe A, point 2, sera complétée par les synonymes soit commerciaux, soit scientifiques ;

b) la définition de la substance conforme à celle qui est retenue pour la pharmacopée européenne est accompagnée de toutes les justifications nécessaires, notamment en ce qui concerne la structure moléculaire, s'il y a lieu ; celle-ci doit alors être accompagnée d'une description appropriée de la méthode de synthèse.

En ce qui concerne les produits ne pouvant être définis que par leur mode de préparation, celui-ci doit être suffisamment détaillé pour caractériser un produit constant quant à sa composition et à ses effets ;

c) les moyens d'identification peuvent être présentés en distinguant les techniques mises en œuvre au moment de la mise au point du produit de celles pratiquées en routine ;

d) les essais de pureté sont décrits en fonction de l'ensemble des impuretés prévisibles, notamment de celles qui peuvent avoir un effet nocif et, si nécessaire, de celles qui, compte tenu de l'association médicamenteuse faisant l'objet de la demande, pourraient présenter une influence défavorable sur la stabilité du médicament ou perturber les résultats analytiques ;

e) en ce qui concerne les produits complexes d'origine végétale ou animale, il faut distinguer le cas où des actions pharmacologiques multiples nécessitent un contrôle chimique, physique et biologique des principaux constituants, et le cas des produits renfermant un ou plusieurs groupes de constituants d'activité analogue, pour lesquels peut être admise une méthode globale de dosage ;

f) lorsque des matériaux d'origine animale sont utilisés, les mesures destinées à garantir l'absence d'agents potentiellement pathogènes doivent être décrites ;

g) les éventuelles précautions particulières de conservation ainsi que, si nécessaire, le délai maximal de conservation après lequel la matière première doit être recontrôlée.

1.3. Caractéristiques physico-chimiques susceptibles d'affecter la biodisponibilité

Les informations ci-après concernant les principes actifs inscrits ou non dans les pharmacopées, sont fournies en tant qu'éléments de la description générale des principes actifs, lorsqu'elles conditionnent la

biodisponibilité du médicament :

- forme cristalline et coefficients de solubilité ;
- taille des particules, le cas échéant après pulvérisation ;
- état d'hydratation ;
- coefficient de partage huile/eau ;
- les valeurs pK/pH lorsque ces informations sont indispensables.

Les trois premiers tirets ne s'appliquent pas aux substances utilisées uniquement en solution.

2. Lorsque des matières premières de départ telles que des micro-organismes, des tissus d'origine végétale ou animale, des cellules ou des liquides biologiques (y compris le sang) d'origine humaine ou animale, ou des constructions cellulaires biotechnologiques sont utilisés dans la fabrication du médicament vétérinaire, l'origine et l'historique des matières premières doivent être décrits et documentés.

La description des matières premières doit couvrir la stratégie de production, les procédés de purification/inactivation, avec leur validation, et toutes les procédures de contrôle en cours de fabrication destinées à assurer la qualité, la sécurité et la conformité des lots du produit fini.

2.1. Lorsque des banques de cellules sont utilisées, il doit être démontré que les caractéristiques des cellules restent inchangées au niveau de passages utilisés pour la production et au-delà.

2.2. Les semences, banques de cellules, mélanges de sérums et autres matières d'origine biologique et, chaque fois que possible, les matières de départ dont ils sont issus, sont testés vis-à-vis d'agents étrangers.

Si la présence d'agents étrangers potentiellement pathogènes est inévitable, les matériels correspondants ne sont utilisés que dans le cas où la suite du traitement assure leur élimination et/ou leur inactivation ; les résultats des études de validation doivent être fournis.

C bis. Mesures spécifiques concernant la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes animales

Le demandeur doit démontrer que le médicament vétérinaire dans la composition duquel ou dans la fabrication duquel interviennent des produits d'origine animale est fabriqué conformément à la monographie de la pharmacopée européenne relative aux produits comportant un risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales et aux dispositions figurant au livre

second de la présente annexe.

D. Contrôles sur les produits intermédiaires de la fabrication

Certains contrôles doivent être effectués sur les produits intermédiaires de la fabrication, en vue de s'assurer de la constance des caractéristiques technologiques et de la régularité de la fabrication.

Ces essais sont indispensables pour permettre le contrôle de conformité du médicament à la formule lorsque, à titre exceptionnel, le demandeur présente une technique de contrôle du produit fini ne comportant pas le dosage de la totalité des principes actifs (ou des constituants de l'excipient soumis aux mêmes exigences que les principes actifs).

Il en est de même lorsque les vérifications effectuées en cours de fabrication conditionnent le contrôle de la qualité du produit fini, notamment dans le cas où le médicament est essentiellement défini par son procédé de préparation.

E. Contrôles du produit fini

Pour le contrôle du produit fini, le lot d'un médicament est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même quantité initiale et ayant été soumis à une seule série d'opérations de fabrication ou à une seule opération de stérilisation ou, dans le cas d'un processus de production continu, l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé.

La demande d'autorisation de mise sur le marché énumère les essais qui sont pratiqués en routine sur chaque lot de produit fini.

La fréquence des essais qui ne sont pas pratiqués en routine est indiquée. Les limites d'acceptation des résultats à la libération des lots doivent être indiquées. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation comprennent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles effectués sur le produit fini en vue de la libération des lots.

Les monographies générales de la pharmacopée européenne ou, à défaut, de la pharmacopée d'un Etat membre de l'Union européenne, s'appliquent à tous les produits définis au regard de ces monographies.

Si les méthodes et les limites des essais pratiqués ne sont pas celles qui figurent à la pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée d'un Etat membre de l'Union européenne, il convient de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique en question répondrait aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il était contrôlé conformément à ces monographies.

1. Caractères généraux du produit fini

Certains contrôles des caractères généraux d'un produit figurent obligatoirement parmi les essais du produit fini.

Ces contrôles portent, chaque fois qu'il y a lieu, sur la détermination des poids moyens et des écarts maximaux, sur les caractères pharmacotechniques ou microbiologiques, sur les caractères organoleptiques et sur les caractères physiques tels que densité, pH, indice de réfraction, etc.

Pour chacun de ces caractères, des normes et limites doivent être définies, dans chaque cas particulier, par le demandeur, sauf si elles sont définies par la pharmacopée.

Les conditions de l'expérience, le cas échéant l'appareillage et le matériel utilisés et les normes sont décrits avec précision, s'ils ne figurent pas à la pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée d'un Etat membre de l'Union européenne. Il en est de même dans le cas où les méthodes prévues par lesdites pharmacopées ne sont pas applicables.

En outre, les formes pharmaceutiques solides, devant être administrées par voie orale, sont soumises à des études in vitro de la libération, de la vitesse de dissolution du ou des principes actifs ; ces études sont effectuées également en cas d'administration par une autre voie, si les autorités compétentes l'estiment nécessaire.

2. Identification et dosage du ou des principes actifs

L'identification et le dosage du ou des principes actifs seront réalisés soit sur un échantillon moyen représentatif du lot de fabrication, soit sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément.

Sauf justification appropriée, les écarts maximaux tolérables en teneur de principe actif ne peuvent dépasser + ou - 5 p. 100 dans le produit fini, au moment de la fabrication.

Sur la base des essais de stabilité, le fabricant doit proposer et justifier les limites maximales de tolérance en teneur de principes actifs dans le produit fini valables jusqu'à la fin de la période de validité proposée.

Dans certains cas exceptionnels de mélanges particulièrement complexes dans lesquels le dosage de principes actifs, nombreux ou en faible proportion, nécessiterait des recherches délicates difficilement applicables à chaque lot de fabrication, il est toléré qu'un ou plusieurs principes actifs ne soient pas dosés dans le produit fini à la condition expresse que les dosages soient effectués sur des produits intermédiaires de la fabrication. Cette dérogation ne peut pas être étendue à l'identification desdites substances. Cette technique simplifiée est alors complétée par une méthode d'évaluation quantitative permettant aux autorités compétentes de faire vérifier la conformité aux spécifications du médicament commercialisé.

Un essai d'activité biologique in vitro ou in vivo est obligatoire lorsque les méthodes physico-chimiques

sont insuffisantes pour renseigner sur la qualité du produit.

Chaque fois que cela sera possible, un tel essai comprendra des standards de référence et une analyse statistique permettant la détermination des intervalles de confiance. Lorsque ces essais ne peuvent être faits sur le produit fini, ils peuvent être réalisés à un stade intermédiaire, le plus tard possible dans le procédé de fabrication.

Lorsque les indications fournies au paragraphe B font apparaître un surdosage important en principe actif pour la fabrication du médicament, la description des méthodes de contrôle du produit fini comporte, le cas échéant, l'étude chimique, voire toxico-pharmacologique de l'altération subie par cette substance, avec, éventuellement, caractérisation et/ou dosage des produits de dégradation.

3. Identification et dosage des constituants de l'excipient

Pour autant que cela soit nécessaire, les constituants de l'excipient font, au minimum, l'objet d'une identification.

La technique présentée pour l'identification des colorants doit permettre de vérifier qu'ils figurent sur la liste annexée à l'arrêté ministériel n° du fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments à usage humain. Font obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur et d'un essai limite inférieur les agents conservateurs et d'un essai limite supérieur tout autre constituant de l'excipient susceptible d'avoir une action défavorable sur les fonctions organiques. L'excipient fait obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur et d'un essai limite inférieur s'il est susceptible d'avoir une action sur la biodisponibilité d'une substance active, à moins que la biodisponibilité ne soit garantie par d'autres essais appropriés.

4. Essais d'innocuité

Indépendamment des essais d'innocuité présentés avec la demande d'autorisation de mise sur le marché, des essais d'innocuité tels que des contrôles de stérilité, d'endotoxine bactérienne, de pyrogénicité et de tolérance locale sur l'animal figurent au dossier analytique, chaque fois qu'ils doivent être pratiqués en routine pour vérifier la qualité du produit.

F. Contrôles de stabilité

Le demandeur est tenu de décrire les recherches ayant permis de déterminer la durée de validité proposée, les conditions de conservation recommandées et les spécifications à la fin de la durée de validité.

Dans le cas de prémélanges pour aliments médicamenteux, il est également nécessaire de présenter les renseignements concernant la durée de validité des aliments médicamenteux fabriqués à partir de ces prémélanges conformément au mode d'emploi préconisé.

Lorsqu'un produit fini doit être reconstitué avant administration, il convient de préciser la durée de validité proposée du produit reconstitué, en fournissant à l'appui des études de stabilité appropriées.

Dans le cas de conditionnements primaires multi-doses, une durée de validité du médicament après un premier prélèvement doit être proposée et justifiée par des études de stabilité appropriées.

Lorsqu'un produit fini est susceptible de donner des produits de dégradation, le demandeur doit les signaler en indiquant les méthodes d'identification et de dosage.

Les conclusions doivent comporter les résultats des analyses justifiant la durée de validité proposée dans des conditions normales ou, le cas échéant, des conditions particulières de conservation recommandées et les spécifications du produit fini à la fin de la durée de validité dans ces mêmes conditions de conservation. Le taux maximal acceptable en produits de dégradation à la fin de la durée de validité doit être indiqué.

Une étude sur l'interaction du produit fini et du conditionnement primaire est présentée, dans tous les cas où un risque de cet ordre peut être envisagé, notamment lorsqu'il s'agit de préparations injectables ou d'aérosols pour usage interne.

Deuxième partie : Essais d'innocuité et étude des résidus

Le demandeur doit veiller à ce que les essais soient exécutés en conformité avec les dispositions relatives aux Bonnes Pratiques de Laboratoire.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

A. Essais d'innocuité

Chapitre Ier : Conduite des essais

1. Introduction

La documentation sur l'innocuité doit mettre en évidence les éléments ci-après :

1. l'éventuelle toxicité du médicament et ses effets dangereux ou indésirables dans les conditions d'emploi prévues chez l'animal ; ceux-ci devant être estimés en fonction de la gravité de l'état pathologique ;
2. les éventuels effets indésirables sur l'homme associés aux résidus du médicament vétérinaire

contenus dans les denrées alimentaires provenant des animaux traités et les inconvénients de ces résidus pour la transformation industrielle des denrées alimentaires ;

3. les dangers éventuels pour l'homme associés à une exposition au médicament notamment lors de l'administration à l'animal ;

4. les risques éventuels auxquels l'emploi du médicament expose l'environnement.

Tous les résultats doivent être fiables et généralisables.

Dans la mesure où cela paraît justifié, des procédés mathématiques et des tests statistiques seront utilisés pour l'élaboration des méthodes expérimentales et l'appréciation des résultats.

En outre, il est nécessaire d'éclairer les cliniciens sur la possibilité d'utiliser le produit en thérapeutique et sur les dangers liés à son emploi.

Dans certains cas, il peut être nécessaire d'étudier les métabolites du composé parental si ceux-ci représentent les résidus en question.

Lorsqu'un excipient est utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique, il doit être considéré comme un principe actif.

2. Pharmacologie

Les études pharmacologiques sont d'une importance primordiale, car elles permettent de mettre à jour les mécanismes responsables de l'effet thérapeutique du médicament ; c'est pourquoi ces études réalisées chez les animaux de laboratoire et chez les espèces de destination doivent être incluses dans la troisième partie du présent titre.

Cependant, les études pharmacologiques peuvent également participer à l'élucidation des phénomènes toxicologiques.

En outre, les effets pharmacologiques qui apparaissent en l'absence de réponse toxique, ou à une dose inférieure à la dose toxique doivent être pris en compte lors de l'appréciation de l'innocuité d'un médicament. C'est pourquoi, la documentation relative à l'innocuité doit toujours être précédée d'une description détaillée des recherches pharmacologiques pratiquées sur des animaux de laboratoire et de toutes les observations pertinentes effectuées au cours des études cliniques portant sur l'animal de destination.

3. Toxicologie

3.1. Toxicité par administration unique

Les études de toxicité par administration unique peuvent être utilisées pour prévoir :

- les effets éventuels d'un surdosage aigu sur les espèces de destination ;
- les effets éventuels d'une administration accidentelle à l'homme ;
- les doses qu'il peut être utile d'employer dans les études de toxicité par administration répétée.

Les études de toxicité par administration unique doivent renseigner sur les effets de toxicité aiguë de la substance ainsi que sur la durée précédant l'apparition des signes de toxicité et la durée nécessaire à la rémission de ces signes.

Ces études doivent normalement être effectuées sur deux espèces de mammifères au moins. L'une des espèces de mammifères peut, s'il y a lieu, être remplacée par l'espèce animale à laquelle le médicament est destiné.

Au moins deux voies d'administration différentes doivent normalement être étudiées, l'une d'elles devant être identique ou équivalente à celle préconisée pour l'animal de destination.

S'il est prévu que l'homme peut être exposé à des quantités non négligeables du médicament, par exemple par inhalation ou par contact avec la peau, les voies d'administration en cause doivent être étudiées.

De nouveaux protocoles d'essai de toxicité par administration unique visant à réduire le nombre d'animaux utilisés et les souffrances auxquelles ils sont exposés sont constamment développés.

Les études pratiquées selon ces nouvelles procédures sont acceptées pourvu qu'elles soient validées d'une manière appropriée, de même que les études pratiquées conformément à des lignes directrices établies et reconnues à l'échelon international.

3.2. Toxicité par administration répétée

Les épreuves de toxicité par administration répétée ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou anatomo-pathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance active ou de l'association de substances actives et d'établir les conditions d'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.

Dans le cas de substances ou de médicaments exclusivement destinés à des animaux qui ne produisent pas de denrées alimentaires pour la consommation humaine, il suffit normalement d'effectuer une étude de toxicité par administration répétée sur une espèce animale de laboratoire.

Cette étude peut être remplacée par une étude portant sur l'animal de destination.

Le choix du rythme et de la voie d'administration ainsi que de la durée de l'étude doit tenir compte des conditions d'utilisation clinique proposées. La personne qui dirige et surveille la réalisation des essais doit justifier l'étendue et la durée des essais ainsi que les doses choisies.

Dans le cas de substances ou de médicaments destinés à des animaux produisant des denrées alimentaires, l'étude doit être pratiquée sur deux espèces, au moins, dont l'une ne doit pas appartenir à l'ordre des rongeurs.

La personne qui dirige et surveille la réalisation des essais doit justifier le choix des espèces en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques relatives au métabolisme du produit chez l'animal et chez l'homme.

La substance soumise à l'essai doit être administrée par voie orale.

La durée de l'essai doit être de quatre-vingt-dix jours au minimum.

La personne qui dirige et surveille la réalisation des essais doit clairement indiquer les raisons du choix du mode et du rythme des administrations ainsi que de la durée des essais.

La dose la plus élevée doit normalement être choisie de façon à faire apparaître les effets nocifs. Les doses les plus faibles ne doivent produire aucun signe de toxicité.

L'appréciation des effets toxiques est faite sur la base de l'examen du comportement, de la croissance, de la formule sanguine et des épreuves fonctionnelles, particulièrement celles qui se rapportent aux organes excréteurs, ainsi que sur la base des comptes-rendus nécropsiques accompagnés des examens histologiques qui s'y rattachent.

Le type et l'étendue de chaque catégorie d'examen sont choisis compte tenu de l'espèce animale utilisée et de l'état des connaissances scientifiques.

Dans les cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions du présent arrêté, les essais par administration répétée peuvent, sur justification de la personne qui dirige et surveille la réalisation des essais, être simplifiés d'une manière adéquate, sauf dans le cas où l'examen des toxicités aiguë et subaiguë a révélé des phénomènes de potentialisation ou des effets toxiques nouveaux.

3.3. Tolérance chez l'animal de destination

Il convient de fournir une description détaillée de tous les signes d'intolérance observés au cours des études pratiquées chez l'animal de destination en conformité avec les exigences énoncées dans la troisième partie, chapitre Ier, section B, du présent titre.

Les études effectuées, les doses pour lesquelles il se manifeste une intolérance et les espèces et races en cause doivent être identifiées. Toute altération physiologique imprévue doit également faire l'objet d'une description détaillée.

3.4. Toxicité au niveau de la reproduction, y compris la tératogénicité

3.4.1. Etude des effets au niveau de la reproduction

Cette étude a pour objet d'identifier des altérations possibles de la fonction reproductrice mâle ou femelle ou des effets néfastes pour la descendance dus à l'administration du médicament ou de la substance à l'étude.

Dans le cas de substances ou de médicaments destinés à des animaux produisant des denrées alimentaires, l'étude des conséquences sur la reproduction doit être pratiquée sur une espèce au moins, appartenant généralement à l'ordre des rongeurs, et porter sur deux générations.

La substance ou le médicament à l'étude est administré à des animaux mâles et femelles à des intervalles de temps déterminés précédant l'accouplement. L'administration doit être poursuivie jusqu'au sevrage des animaux de la génération F 2. Il convient d'utiliser au moins trois doses différentes. La dose la plus élevée doit normalement être choisie de façon à faire apparaître des effets nocifs. Les doses les plus faibles ne doivent produire aucun signe de toxicité. L'appréciation des effets sur la reproduction est faite sur la base de l'examen de la fécondité, de la gestation et du comportement maternel ; l'allaitement, la croissance et le développement sont observés chez les animaux de génération F 1 de la conception à la maturité ; le développement des animaux de génération F 2 est étudié jusqu'au sevrage.

3.4.2. Etude des effets embryotoxiques et foetotoxiques, y compris la tératogénicité

Dans le cas de substances ou de médicaments destinés aux animaux producteurs d'aliments, des études des effets embryotoxiques/foetotoxiques, dont la tératogénicité, doivent être effectuées. Ces études seront menées sur au moins deux espèces de mammifères, généralement un rongeur et le lapin.

Les détails de l'expérimentation (nombre d'animaux, doses, heure d'administration et critères d'évaluation des résultats) dépendront de l'état des connaissances scientifiques à la date où la demande est déposée et du degré de signification statistique que les résultats doivent atteindre.

Les études mentionnées aux paragraphes 3.4.1. et 3.4.2. peuvent être menées sur les mêmes lots de rongeurs.

Dans le cas de substances ou médicaments non destinés à des animaux producteurs d'aliments, une étude des effets embryotoxiques/foetotoxiques, y compris la tératogénicité, sera exigée sur au moins une espèce, qui peut être l'animal de destination si le produit est destiné à des animaux susceptibles

d'être utilisés pour la reproduction.

3.5. Mutagénicité

L'épreuve de mutagénicité est destinée à apprécier s'il est possible qu'un produit induise des altérations du matériel génétique. Il convient d'évaluer les propriétés mutagènes éventuelles de toute nouvelle substance destinée à être utilisée dans des médicaments vétérinaires.

Le nombre et le type d'examens ainsi que les critères appliqués à l'appréciation de leurs résultats dépendront de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

3.6. Carcinogénicité

Des études de carcinogénicité à long terme seront généralement requises pour les substances auxquelles seront exposés des êtres humains, dans le cas où :

- ces substances présentent une analogie chimique étroite avec un agent cancérigène connu ;
- il est apparu, lors de l'étude des effets mutagènes, qu'un effet cancérigène est à craindre ;
- ces substances ont induit l'apparition de manifestations suspectes lors de l'étude de la toxicité.

La conception et l'appréciation des résultats des études de carcinogénicité doivent tenir compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

3.7. Dérogations

Dans le cas où un médicament est destiné à un usage topique, la résorption doit être étudiée chez l'animal de destination.

S'il est prouvé que la résorption est négligeable, les essais de toxicité par administration répétée, les essais de toxicité sur la fonction reproductrice et les essais de carcinogénicité peuvent être supprimés, sauf dans le cas où :

- il est prévu dans les conditions d'emploi recommandées que le médicament doit être administré par la voie orale, ou si
- le médicament peut passer dans un produit alimentaire provenant de l'animal traité (préparations intramammaires).

4. Autres prescriptions

4.1. Immunotoxicité

Lorsque les effets observés chez l'animal au cours des études de toxicité par administration répétée

comprennent des altérations du poids et/ou des propriétés histologiques des organes lymphoïdes et des transformations cellulaires des tissus lymphoïdes (moelle osseuse ou leucocytes du sang périphérique), il incombe à la personne qui dirige et surveille la réalisation des essais d'apprécier la nécessité d'effectuer des travaux complémentaires sur les actions du produit sur le système immunitaire. L'élaboration de ce type d'études et l'appréciation des résultats doivent tenir compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

4.2. Propriétés microbiologiques des résidus

4.2.1. Effets éventuels sur la flore intestinale humaine

Il convient d'étudier le risque microbiologique auquel les résidus de produits antimicrobiens exposent la flore intestinale humaine en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

4.2.2. Effets éventuels sur les micro-organismes utilisés dans la transformation industrielle des denrées alimentaires

Dans certains cas, il peut être nécessaire de procéder à des expériences visant à déterminer si les résidus présentent des inconvénients d'ordre technologique pour la transformation industrielle des denrées alimentaires.

4.3. Observations chez l'homme

Le dossier doit comporter des renseignements indiquant si les constituants du médicament vétérinaire sont employés comme médicament en médecine humaine ; si tel est le cas, tous les effets constatés (y compris les effets secondaires) sur l'homme et leur cause doivent être mentionnés dans la mesure où ils peuvent avoir de l'importance pour l'évaluation du médicament vétérinaire, le cas échéant, à la lumière d'essais ou de documents bibliographiques. Lorsque des substances contenues dans le médicament vétérinaire ne sont pas ou ne sont plus employées comme médicament en médecine humaine, il convient d'en donner les raisons.

5. Ecotoxicité

5.1. L'étude de l'écotoxicité d'un médicament vétérinaire a comme double objectif d'évaluer ses effets nocifs potentiels sur l'environnement et de rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.

5.2. Il est obligatoire d'effectuer une évaluation de l'écotoxicité pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché relative à un médicament vétérinaire autre que les demandes déposées conformément aux dispositions de l'article 9 de l'arrêté ministériel n° du fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments vétérinaires.

5.3. Cette évaluation doit normalement être réalisée en deux étapes. Lors de la première étape, la personne qui dirige et surveille la réalisation des essais doit estimer l'importance probable de l'exposition de l'environnement au produit, à ses principes actifs ou à ses métabolites significatifs en tenant compte :

- des espèces de destination et du mode d'emploi proposé (par exemple, traitement collectif ou individuel des animaux) ;
- du mode d'administration, notamment de la possibilité que le produit passe directement dans des écosystèmes ;
- de l'excrétion éventuelle du produit, de ses principes actifs ou de ses métabolites significatifs dans l'environnement par le biais des animaux traités, de leur persistance dans les excréments ;
- de l'élimination des déchets ou des produits non utilisés.

5.4. Lors de la seconde étape, il incombe à la personne qui dirige et surveille la réalisation des essais de décider s'il est nécessaire d'effectuer des recherches complémentaires spécifiques sur les effets du produit sur des écosystèmes particuliers compte tenu de l'importance et de la durée de l'exposition de l'environnement au produit et des renseignements sur ses propriétés physiques, chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques obtenus au cours des autres essais et épreuves exigés par le présent arrêté.

5.5. Des recherches complémentaires peuvent être nécessaires en ce qui concerne :

- le devenir et le comportement dans le sol ;
- le devenir et le comportement dans l'eau et dans l'air ;
- les effets sur les organismes aquatiques ;
- les effets sur d'autres organismes auxquels le médicament n'est pas destiné.

Ces recherches complémentaires portant, selon le cas, sur le médicament vétérinaire et/ou la ou les substances actives et/ou les métabolites excrétés, doivent être effectuées à l'aide des méthodes décrites à l'annexe V de la Directive n° 67/548/CEE du Conseil, modifiée par la Directive n° 91/632/CEE de la Commission, ou, lorsque les méthodes précitées ne sont pas adaptées, à l'aide d'autres méthodes reconnues à l'échelon international.

Le nombre d'essais réalisés, les types d'essais choisis et les critères d'appréciation des résultats dépendent de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

Chapitre II : Présentation des renseignements et documents

Comme dans tout travail scientifique, le dossier relatif aux essais d'innocuité doit comprendre une introduction permettant de situer le sujet, accompagnée de toutes les données bibliographiques utiles,

et comporter les informations ci-après.

1. Renseignements relatifs à la substance

Il convient de fournir la description détaillée de la substance faisant l'objet de l'étude comprenant :

- la dénomination commune internationale (DCI) ;
- la dénomination de l'International Union of Pure and Applied Chemistry Name (IUPAC) ;
- le numéro du Chemical Abstract Service (CAS) ;
- la classification thérapeutique et pharmacologique ;
- les synonymes et abréviations ;
- la formule structurale ;
- la formule moléculaire ;
- le poids moléculaire ;
- le degré de pureté ;
- la composition qualitative et quantitative des impuretés ;
- la description des propriétés physiques ;
- le point de fusion ;
- le point d'ébullition ;
- la pression de vapeur ;
- la solubilité dans l'eau et dans les solvants organiques exprimée en g/l, en indiquant la température ;
- la densité relative ;
- l'indice de réfraction, le pouvoir rotatoire, etc.

2. Description et analyse des protocoles et études

- a) Un plan expérimental détaillé avec la justification de la suppression éventuelle de certains essais prévus ci-dessus, une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés, en précisant l'espèce, la race et la souche des animaux et, si possible, leur nombre et les conditions d'hébergement et d'alimentation adoptées, en mentionnant, entre autres, s'ils sont exempts d'organismes pathogènes spécifiés (S.P.F.) ;
- b) tous les résultats obtenus, favorables et défavorables. Les données originales sont détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. A titre d'explication, les résultats peuvent être accompagnés d'exemples ;
- c) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle est prévue par le protocole d'essai ou lorsque la variabilité de ces résultats l'impose ;
- d) une discussion objective des résultats aboutissant à des conclusions relatives à l'innocuité du produit, en particulier les marges de sécurité chez l'animal soumis à l'essai et l'animal de destination, les effets secondaires possibles, le domaine d'utilisation, les doses actives et les incompatibilités éventuelles ;

e) une description détaillée et une discussion approfondie des résultats de l'étude portant sur l'innocuité des résidus dans les denrées alimentaires et de leur pertinence pour l'appréciation des dangers que présentent ces résidus pour l'homme. Cette discussion doit être suivie de propositions visant à garantir que tout danger pour l'homme est écarté grâce à l'application de critères d'appréciation reconnus au plan international, comme la dose sans effet chez l'animal, et de propositions relatives à un facteur de sécurité et à la dose journalière acceptable (D.J.A.) ;

f) une discussion approfondie de tous les dangers auxquels sont exposées les personnes chargées de la préparation et de l'administration du médicament aux animaux, suivie de propositions de mesures appropriées pour réduire ces dangers ;

g) une discussion approfondie de tous les dangers possibles auxquels l'emploi du médicament dans les conditions proposées expose l'environnement, suivie de propositions de mesures appropriées pour réduire ces dangers ;

h) tous les éléments nécessaires pour éclairer le mieux possible le clinicien sur l'utilité du produit proposé.

La discussion sera complétée par des suggestions relatives aux effets secondaires et aux possibilités de traitement des intoxications aiguës chez l'animal de destination.

3. Rapport d'expert final

Le rapport d'expert final doit contenir une analyse critique détaillée de toute la documentation sur les essais d'innocuité rédigée à la lumière de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et accompagnée d'un résumé détaillé de tous les résultats des essais d'innocuité pertinents et de références bibliographiques exactes.

B. Etude des résidus

Chapitre Ier : Conduite des essais

1. Introduction

Pour l'application de la présente annexe, on entend par «résidus» tous les principes actifs ou leurs métabolites qui subsistent dans les viandes ou autres denrées alimentaires provenant de l'animal auquel le médicament en question a été administré.

L'étude des résidus a pour objet de déterminer, d'une part, si des résidus persistent dans les denrées alimentaires provenant des animaux traités et, dans l'affirmative, dans quelle mesure et dans quelles conditions et, d'autre part, les délais d'attente qui doivent être respectés pour écarter tout risque pour la

santé humaine et/ou inconvenient pour la transformation industrielle des produits alimentaires.

Pour apprécier le danger que présentent les résidus, il faut rechercher leur présence éventuelle chez les animaux traités dans les conditions d'utilisation conseillées et étudier leurs effets.

Dans le cas de médicaments vétérinaires destinés à des animaux qui produisent des denrées alimentaires, la documentation sur les résidus devra mettre en évidence :

- a) dans quelle mesure et pendant combien de temps les résidus de médicaments vétérinaires persistent dans les tissus des animaux traités ou dans les denrées alimentaires qui en proviennent ;
- b) la possibilité de définir des délais d'attente réalistes, pouvant être respectés dans les conditions d'élevage utilisées et susceptibles d'écarter tout risque pour la santé du consommateur de denrées alimentaires provenant d'un animal traité ou inconvenient pour la transformation industrielle des denrées alimentaires ;
- c) l'existence de méthodes de contrôle utilisables en routine, permettant de vérifier le respect du délai d'attente.

2. Métabolisme et cinétique des résidus

2.1. Pharmacocinétique (absorption, distribution, biotransformation, excrétion)

L'étude pharmacocinétique des résidus de médicaments vétérinaires a pour objet d'apprécier l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'excrétion du produit chez l'espèce de destination.

Le produit fini, ou une préparation équivalente d'un point de vue biologique, est administré à l'espèce de destination à la dose maximale recommandée.

L'étendue de l'absorption du médicament en fonction du mode d'administration doit faire l'objet d'une description détaillée. S'il a été démontré que la résorption des produits destinés à une application topique est négligeable, des études complémentaires sur les résidus ne sont pas exigées.

La distribution du médicament dans le corps de l'animal de destination doit être décrite ; la possibilité de fixation aux protéines plasmatiques ou le passage dans le lait ou dans les oeufs ainsi que l'accumulation de composés lipophiles doivent être étudiés. Les voies d'excrétion du produit par l'animal de destination doivent être décrites. Les principaux métabolites doivent être identifiés et caractérisés.

2.2. Déplétion des résidus

Cette étude, qui consiste à mesurer la vitesse de déplétion des résidus chez l'animal de destination après la dernière administration du médicament, a pour objet de déterminer le délai d'attente.

La teneur en résidus doit être déterminée à des temps variés après la dernière administration du médicament à l'animal soumis à l'essai en appliquant des méthodes physiques, chimiques ou biologiques appropriées. Le mode opératoire ainsi que la fiabilité et la sensibilité de la méthode utilisée doivent être indiqués.

3. Méthode d'analyse de routine pour la détermination des résidus

Il convient de proposer des méthodes analytiques réalisables au cours d'un examen de routine et dont le degré de sensibilité permet de détecter avec certitude tout dépassement des limites légalement autorisées de la teneur en résidus.

La méthode analytique proposée, qui doit être décrite en détail, doit être validée et suffisamment simple pour être utilisable dans des conditions normales de contrôle de routine des résidus.

Les caractéristiques suivantes de la méthode doivent être indiquées :

- spécificité ;
- exactitude, y compris la sensibilité ;
- fidélité ;
- limite de détection ;
- limite de quantification ;
- praticabilité et applicabilité dans des conditions normales de laboratoire ;
- sensibilité aux interférences.

Le bien-fondé de l'utilisation de la méthode analytique proposée doit être apprécié à la lumière de l'état des connaissances scientifiques et techniques au moment du dépôt du dossier.

Chapitre II : Présentation des renseignements et documents

Comme dans tout travail scientifique, le dossier relatif aux résidus doit comprendre une introduction permettant de situer le sujet, accompagnée de toutes les données bibliographiques utiles et comporter les informations ci-après.

1. Renseignements relatifs au médicament

Il convient de fournir une description détaillée du médicament comprenant :

- la composition ;
- le degré de pureté ;
- l'identification du lot ;
- la relation avec le produit fini ;

- l'activité spécifique et la pureté isotopique des substances marquées ;
- la position des atomes marqués dans la molécule.

2. Description et analyse des protocoles et études :

a) un protocole d'essai détaillé justifiant toute suppression d'un quelconque des essais prévus ci-dessus, comportant une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés, et précisant l'espèce, la race et la souche des animaux et, si possible, leur nombre et les conditions d'hébergement et d'alimentation adoptées ;

b) tous les résultats obtenus, favorables et défavorables.

Les données originales doivent être suffisamment détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. A titre d'explication, les résultats peuvent être accompagnés d'exemples ;

c) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle est prévue par le protocole d'essai ou lorsque la variabilité de ces résultats l'impose ;

d) une discussion objective des résultats obtenus, suivie de propositions concernant des limites maximales de résidus pour les substances actives contenues dans le produit, en précisant le résidu marqueur et les tissus cibles concernés. D'autres propositions doivent être formulées au sujet des délais d'attente nécessaires pour garantir que les denrées alimentaires provenant d'animaux traités ne contiennent pas de résidus susceptibles de constituer un danger pour le consommateur.

3. Rapport d'expert final

Le rapport d'expert final doit contenir une analyse critique détaillée de toute la documentation sur l'étude des résidus rédigée à la lumière de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier, accompagnée d'un résumé détaillé de tous les résultats d'analyse des résidus et de références bibliographiques exactes.

Troisième partie : Essais précliniques et cliniques

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché sont présentés conformément aux prescriptions ci-après.

Chapitre 1er : Exigences d'ordre préclinique

Des études précliniques sont exigées pour établir l'activité pharmacologique et la tolérance du produit.

A. Pharmacologie

1. Pharmacodynamie

Cette étude doit être effectuée en suivant deux principes distincts.

D'une part, elle doit décrire de manière adéquate le mécanisme d'action et les effets pharmacologiques, en exprimant les résultats sous forme quantitative (courbes dose-effet, temps-effet, ou autres) et, autant que possible, en comparaison avec un produit dont l'activité est bien connue. Si un produit est présenté comme ayant une efficacité supérieure, la différence doit être démontrée et statistiquement significative.

D'autre part, la personne qui dirige et surveille la réalisation des essais doit fournir une appréciation pharmacologique globale du principe actif, en visant spécialement la possibilité d'effets secondaires.

En général, il convient d'explorer les principales fonctions organiques.

Il incombe à la personne qui dirige et surveille la réalisation des essais d'étudier l'effet de la voie d'administration, de la forme galénique, etc, sur l'activité pharmacologique du principe actif.

Les recherches doivent être d'autant plus poussées que la dose recommandée se rapproche de la dose susceptible de produire des effets.

Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité et la personne qui dirige et surveille la réalisation des essais doit démontrer leur validité.

Les données expérimentales sont présentées d'une manière claire et, pour certains types d'essais, leur signification statistique doit être fournie. Sauf justification appropriée, toute modification quantitative des effets due à une administration réitérée doit également être étudiée.

Les associations médicamenteuses peuvent résulter soit de données pharmacologiques, soit d'indications cliniques.

Dans le premier cas, les études de pharmacodynamie et/ou de pharmacocinétique doivent mettre en lumière les interactions qui permettent de préconiser l'association pour l'usage clinique.

Dans le second cas, la justification scientifique de l'association médicamenteuse étant demandée à l'expérimentation clinique, il convient de rechercher si les effets attendus de l'association peuvent être mis en évidence chez l'animal et de contrôler au minimum l'importance des effets secondaires. Si une association renferme une substance active nouvelle, cette dernière doit avoir fait l'objet d'une étude approfondie préalable.

2. Pharmacocinétique

Pour les nouveaux principes actifs, il est souvent utile dans le cadre clinique de disposer des données pharmacocinétiques fondamentales.

Les objectifs des études pharmacocinétiques peuvent être classés selon leur appartenance à deux principaux domaines :

- a) les études pharmacocinétiques descriptives qui permettent l'évaluation de paramètres fondamentaux tels que la clairance corporelle, le ou les volumes de distribution, le temps moyen de résidence, etc ;
- b) l'utilisation de ces paramètres pour étudier la relation entre la posologie, la concentration dans le plasma et dans les tissus et les effets pharmacologiques, thérapeutiques ou toxiques.

Les études pharmacocinétiques réalisées chez l'animal de destination sont en règle générale nécessaires pour utiliser les médicaments avec un maximum d'efficacité et de sécurité.

Ces études sont particulièrement utiles pour aider le clinicien à établir les modalités d'emploi (voie et site d'administration, posologie, fréquence et nombre des administrations, etc) et à l'adapter à certains paramètres de la population (par exemple l'âge, la maladie). Chez certains animaux, ces études sont plus efficaces que les études classiques par titration et, d'une manière générale, elles fournissent davantage d'informations.

Dans le cas d'associations nouvelles de médicaments déjà connus et étudiés selon les dispositions du présent arrêté, les recherches pharmacocinétiques concernant l'association fixe ne sont pas exigées s'il peut être démontré que l'administration des principes actifs sous la forme d'une association fixe ne modifie pas leurs propriétés pharmacocinétiques.

3. Biodisponibilité/bioéquivalence

Il convient d'évaluer la biodisponibilité pour déterminer la bioéquivalence :

- lorsqu'une nouvelle formulation d'un médicament est comparée à une formulation existante ;
- lorsqu'une nouvelle méthode ou une nouvelle voie d'administration est comparée avec celle qui est déjà établie ;
- dans tous les cas mentionnés à l'article 9 I-1°, points a) et c) de l'arrêté ministériel n° du fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments vétérinaires.

B. Tolérance chez l'animal de destination

Sous réserve des dispositions de la loi n° 1.128 du 7 novembre 1989 relative au traitement des animaux et de ses textes d'application, cette étude doit être effectuée chez toutes les espèces animales

auxquelles le médicament est destiné. Elle a pour objet de réaliser des essais de tolérance locale et générale permettant de fixer une dose maximale tolérée suffisamment importante pour établir une marge de sécurité adéquate et de décrire les symptômes cliniques d'intolérance par la ou les voies d'administration recommandées dans la mesure où ils peuvent être observés en augmentant la dose thérapeutique et/ou la durée du traitement.

Le protocole des expérimentations doit comprendre un maximum de précisions sur les effets pharmacologiques attendus et les effets indésirables, ceux-ci devant être estimés en tenant compte du prix unitaire des animaux utilisés, qui peut être très élevé.

Le médicament est administré au moins par la voie d'administration recommandée.

C. Résistance

Il y a lieu de fournir des données relatives à l'apparition d'organismes résistants dans le cas de médicaments utilisés pour la prévention ou le traitement de maladies infectieuses ou d'infestations parasitaires atteignant les animaux.

Chapitre II : Exigences d'ordre clinique

1. Principes généraux

Les essais cliniques ont pour but de démontrer ou de mettre en évidence l'effet du médicament vétérinaire administré à la dose recommandée, de préciser ses indications et contre-indications en fonction de l'espèce, de l'âge, de la race et du sexe, de ses modalités d'emploi, de ses effets secondaires éventuels et de son innocuité dans les conditions normales d'emploi.

Sauf justification, les essais cliniques doivent être conduits en utilisant des animaux témoins (essais cliniques contrôlés).

Il y a lieu de comparer l'effet thérapeutique obtenu avec celui d'un placebo ou avec une absence de traitement et/ou avec l'effet d'un médicament autorisé déjà utilisé et dont l'effet thérapeutique est connu.

Tous les résultats obtenus, qu'ils soient positifs ou négatifs, doivent être indiqués. Les méthodes utilisées pour établir le diagnostic doivent être précisées. Les résultats doivent être présentés en ayant recours à des critères cliniques quantitatifs ou conventionnels. Des méthodes statistiques appropriées doivent être utilisées et justifiées.

Dans le cas d'un médicament vétérinaire principalement destiné à être utilisé pour améliorer les performances zootechniques, il convient d'accorder une attention particulière :

- à l'augmentation de production de la denrée d'origine animale ;

- à la qualité du produit d'origine animale (qualités organoleptique, nutritionnelle, hygiénique et technologique) ;
- à l'efficacité alimentaire et à la croissance de l'animal ;
- à l'état de santé général de l'animal.

Les données expérimentales doivent être confirmées par des données obtenues dans les conditions d'utilisation.

Lorsque, pour certaines indications thérapeutiques, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'effet thérapeutique parce que :

- a) les indications prévues pour le médicament en question se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir des renseignements complets ;
- b) l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner des renseignements complets, la demande d'autorisation de mise sur le marché :

- mentionne que le médicament en question ne doit pouvoir être délivré que sur prescription vétérinaire et, le cas échéant, son administration ne peut se faire que sous contrôle vétérinaire strict ;

- précise que la notice et toute information sur le médicament attirent l'attention du vétérinaire sur le fait que, sous certains aspects, les renseignements existants sur le médicament en question sont encore incomplets.

2. Conduite des essais

Tous les essais cliniques vétérinaires doivent être effectués en suivant un plan expérimental détaillé, qui a fait l'objet d'une réflexion approfondie. Ce plan doit être consigné par écrit avant le début de l'essai.

Le bien-être des animaux soumis à l'essai doit faire l'objet d'un contrôle vétérinaire et doit être pris en compte dans l'élaboration de tout plan expérimental ainsi que pendant toute la conduite des essais.

Des procédures écrites, établies au préalable et appliquées d'une manière systématique à l'organisation et à la conduite de l'essai, à la collecte des données, à la documentation et à la vérification des essais cliniques, sont exigées.

Avant le début de l'essai et après qu'il a pris connaissance des modalités de celui-ci, le propriétaire des animaux utilisés pendant l'essai donne un accord écrit et documenté. Le propriétaire de l'animal doit notamment recevoir des informations écrites sur les conséquences que peut avoir la participation à l'essai, notamment sur la manière d'éliminer ultérieurement l'animal traité ou sur le prélèvement de denrées alimentaires provenant de cet animal. Une copie de cette notification, contresignée et datée par le propriétaire de l'animal, doit être jointe à la documentation de l'essai.

Chapitre III : Renseignements et documents

Comme dans tout travail scientifique, le dossier sur l'efficacité doit comprendre une introduction permettant de situer le sujet, accompagnée de toutes les données bibliographiques utiles.

Tous les documents relatifs aux essais précliniques et cliniques doivent être suffisamment détaillés pour permettre une appréciation objective.

Toutes les recherches et tous les essais doivent être rapportés, qu'ils soient favorables ou défavorables au demandeur.

1. Fiches d'observations précliniques

Il convient de fournir dans la mesure du possible des renseignements concernant les résultats :

- a) des essais démontrant les actions pharmacologiques ;
- b) des essais démontrant les mécanismes pharmacologiques responsables de l'effet thérapeutique ;
- c) des essais démontrant les principaux processus pharmacocinétiques. Tout résultat inattendu apparaissant au cours de l'essai doit faire l'objet d'une description détaillée.

En outre, toutes les études précliniques doivent comprendre les renseignements suivants :

- a) un résumé ;
- b) un plan expérimental détaillé avec une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés en précisant le nombre, l'espèce, l'âge, le poids, le sexe, la race ou la souche des animaux, l'identification des animaux, la dose et la voie d'administration ainsi que la programmation des administrations ;
- c) une analyse statistique des résultats, le cas échéant ;
- d) une discussion objective des résultats aboutissant à des conclusions sur l'innocuité et l'efficacité du médicament.

Si une partie ou l'ensemble de ces données fait défaut, une justification doit être fournie.

2. Fiches d'observations cliniques

Tous les renseignements doivent être fournis par chacune des personnes qui dirigent et surveillent la

réalisation des essais au moyen de fiches d'observations cliniques, individuelles pour les traitements individuels et collectives pour les traitements collectifs.

Les renseignements fournis sont présentés comme suit :

a) nom, adresse, fonction et titres de la personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai ;

b) lieu et date du traitement effectué; nom et adresse du propriétaire des animaux ;

c) description détaillée du protocole d'essai comprenant une description des méthodes utilisées, y compris pour la randomisation et les essais en aveugle, et précisant la voie d'administration, le rythme des administrations, la posologie, l'identification, l'espèce, la race ou la souche, l'âge, le poids, le sexe et l'état physiologique des animaux soumis à l'essai ;

d) mode d'élevage et d'alimentation, avec indication de la composition des aliments et de la nature et de la quantité de tous les additifs que contiennent les aliments ;

e) anamnèse aussi complète que possible, apparition et évolution de toute maladie intercurrente ;

f) diagnostic et moyens mis en œuvre pour l'établir ;

g) symptômes et gravité de la maladie, si possible selon des critères conventionnels (système de croix, etc) ;

h) identification précise de la formulation utilisée pour l'essai clinique ;

i) posologie du médicament, mode, voie et fréquence d'administration et, le cas échéant, précautions prises lors de l'administration (durée d'injection, etc) ;

j) durée du traitement et période d'observation subséquente ;

k) toutes précisions sur les médicaments autres que le médicament à l'étude administrés au cours de la période d'examen, soit préalablement, soit simultanément, et, dans ce cas, sur les interactions constatées ;

l) tous les résultats des essais cliniques (y compris les résultats défavorables ou négatifs) avec mention complète des observations cliniques et des résultats des tests objectifs d'activité (analyses de laboratoire, épreuves fonctionnelles) nécessaires à l'appréciation de la demande, les méthodes suivies doivent être indiquées ainsi que la signification des divers écarts observés (par exemple, variabilité de la méthode, variabilité individuelle, influence du traitement). La mise en lumière de l'effet pharmacodynamique chez l'animal ne suffit pas à elle seule à justifier des conclusions quant à un éventuel effet thérapeutique ;

m) toute information sur les effets inattendus constatés, nocifs ou non, ainsi que les mesures prises en conséquence ; la relation de cause à effet doit être étudiée si possible ;

n) incidence sur les performances des animaux (par exemple : ponte, lactation, fécondité) ;

o) effets sur la qualité des denrées alimentaires provenant des animaux traités, en particulier dans le cas des médicaments destinés à être utilisés pour améliorer les performances zootechniques ;

p) conclusion sur chaque cas particulier ou, pour les traitements collectifs, sur chaque cas collectif.

Si un ou plusieurs des renseignements mentionnés sous a) à p) font défaut, une justification doit être fournie.

La personne responsable de la mise sur le marché du médicament vétérinaire doit prendre toutes les dispositions nécessaires pour garantir que les documents originaux ayant servi de base aux renseignements fournis seront conservés pendant au moins cinq ans après que le médicament n'est plus autorisé.

3. Résumé et conclusions des observations cliniques

Les observations cliniques doivent être résumées en récapitulant les essais et leurs résultats, et en indiquant notamment :

a) le nombre de témoins, le nombre d'animaux traités individuellement ou collectivement, avec répartition par espèce, race ou souche, âge et sexe ;

b) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption ;

c) pour les animaux témoins, préciser si ceux-ci :

- n'ont reçu aucun traitement ;
- ont reçu un placebo ;
- ont reçu un autre médicament autorisé dont l'effet est connu ;
- ont reçu le principe actif étudié dans une formulation différente ou par une voie d'administration différente ;

d) la fréquence et la nature des effets indésirables constatés ;

e) les observations relatives à l'incidence sur la performance (par exemple : ponte, lactation, fécondité et qualité des aliments) ;

f) des précisions sur les sujets chez lesquels les risques peuvent revêtir une importance particulière en raison de leur âge, de leur mode d'élevage ou d'alimentation, de leur destination ou dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération ;

g) une appréciation statistique des résultats, lorsqu'elle est prévue par le protocole d'essai.

La personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai doit enfin dégager des conclusions générales et se prononcer, dans le cadre de l'expérimentation, sur l'innocuité du médicament dans les conditions d'utilisation envisagées, sur son effet thérapeutique avec toutes les précisions utiles sur ses indications et contre-indications, sa posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, sur les interactions constatées avec d'autres médicaments ou additifs alimentaires, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques de surdosage.

Pour les associations médicamenteuses fixes, la personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai doit également dégager des conclusions sur l'innocuité et l'efficacité du produit, en effectuant une comparaison avec l'administration indépendante des principes actifs en cause.

4. Rapport d'expert final

Le rapport d'expert final doit contenir une analyse critique détaillée de toute la documentation sur les essais précliniques et cliniques rédigée à la lumière de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et accompagnée d'un résumé détaillé de tous les résultats des contrôles et essais effectués et de références bibliographiques exactes.

TITRE II :

EXIGENCES RELATIVES AUX MEDICAMENTS

VETERINAIRES IMMUNOLOGIQUES

Sans préjudice des dispositions spécifiques de la législation nationale et de la réglementation communautaire relatives au contrôle et à l'éradication des maladies des animaux, les dispositions suivantes s'appliquent aux médicaments vétérinaires immunologiques.

Première partie : Essais analytiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)

Toutes les procédures d'analyse doivent correspondre à l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et être validées ; les résultats des études de validation doivent être fournis.

La ou les procédures d'analyse doivent être suffisamment détaillées pour être reproductibles lors des contrôles effectués à la demande des autorités compétentes. Le matériel particulier qui pourrait être employé doit faire l'objet d'une description suffisante, avec schéma éventuel à l'appui.

Si nécessaire, la formule des réactifs de laboratoire doit être complétée par le mode de préparation.

Pour des procédures d'analyse figurant à la pharmacopée européenne ou à la pharmacopée d'un Etat membre de l'Union européenne ; cette description peut être remplacée par une référence précise à la pharmacopée en question.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

A. Compositions qualitative et quantitative des composants

1. Composition qualitative

Par «composition qualitative» de tous les composants du médicament vétérinaire immunologique, il faut entendre la désignation ou la description :

- du ou des principes actifs ;
- des constituants des adjuvants ;
- du ou des composants de l'excipient, quelle que soit leur nature et quelle que soit la quantité mise en œuvre, y compris les conservateurs, stabilisants, émulsifiants, colorants, correcteurs du goût, aromatisants, marqueurs, etc ;
- des éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être administrés à des animaux.

Ces indications sont complétées par tous renseignements utiles sur le conditionnement primaire et, éventuellement, sur son mode de fermeture, sur les accessoires avec lesquels le médicament vétérinaire immunologique sera utilisé ou administré et qui seront délivrés avec le médicament.

2. La désignation des différents composants doit être exprimée en «termes usuels», c'est-à-dire que sont utilisées :

- pour les produits figurant à la pharmacopée européenne ou à défaut, à la pharmacopée française, obligatoirement la dénomination principale retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite pharmacopée ;
- pour les autres produits, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé, pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, de la dénomination scientifique exacte. Les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de dénomination scientifique exacte seront désignés par une évocation de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles ;
- pour les matières colorantes, la désignation par le numéro «E» qui leur est affecté et figurant en annexe de l'arrêté ministériel

n° 2003-165 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments à usage humain.

3. Composition quantitative

Pour donner la «composition quantitative» des principes actifs du médicament immunologique, il faut indiquer, si possible, le nombre d'organismes, la teneur ou le poids en protéines spécifiques, le nombre d'unités internationales (U.I.) ou d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de volume, de chaque principe actif et, en ce qui concerne l'adjuvant et les composants de l'excipient, le poids ou le volume de chacun d'eux, en tenant compte des détails figurant au paragraphe B ci-après.

Lorsqu'une unité internationale d'activité biologique a été définie, il convient de l'utiliser.

Les unités d'activité biologique qui n'ont fait l'objet d'aucune publication seront exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance, par exemple en mentionnant l'effet immunologique sur lequel repose la méthode d'appréciation de la posologie.

4. Développement galénique

Le choix de la composition, des constituants et du conditionnement primaire doit être expliqué et justifié par des données scientifiques relatives au développement galénique.

Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués.

L'efficacité de tout système de conservateur utilisé doit être démontrée.

B. Description du mode de préparation du produit fini

La description du mode de préparation jointe à la demande d'autorisation de mise sur le marché est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.

A cet effet, elle comporte au minimum :

- les diverses étapes de fabrication (y compris les procédures de purification) permettant d'apprécier la reproductibilité de la méthode de fabrication et les risques d'effets indésirables associés au produit fini, telle une contamination microbiologique ;
- en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité et de constance de tous les lots de produit fini ;
- la mention des produits qui ne sont pas retrouvés au cours de la fabrication ;

- une description détaillée de la réalisation du mélange des différentes substances avec indication quantitative de toutes les substances utilisées ;
- la désignation des stades de fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication.

C. Production et contrôle des matières premières

Pour l'application du présent paragraphe, il faut entendre par «matières premières» tous les composants utilisés dans la production du médicament immunologique. Les milieux de culture utilisés pour la production du principe actif sont considérés comme une seule matière première.

Dans le cas :

- d'un principe actif qui n'est pas décrit dans la pharmacopée européenne, ou dans la pharmacopée française, ou dans celle d'un autre Etat membre de l'Union européenne, ou
- d'un principe actif décrit dans la pharmacopée européenne, ou à défaut dans la pharmacopée française, ou dans la pharmacopée d'un autre Etat membre de l'Union européenne, lorsqu'il est produit selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans les monographies d'une des pharmacopées et pour lequel la monographie ne permet donc pas un contrôle adéquat de la qualité, fabriqué par une personne autre que le demandeur, ce dernier peut prendre les dispositions nécessaires pour que la description détaillée des procédés de fabrication, le contrôle de qualité en cours de fabrication et la validation des procédés soient fournis directement aux autorités compétentes par le fabricant du principe actif. Dans ce cas, le fabricant doit cependant fournir au demandeur toutes les données nécessaires qui permettront à ce dernier d'assurer sa propre responsabilité relative au médicament.

Le producteur doit s'engager par écrit vis-à-vis du demandeur à garantir la constance de fabrication d'un lot à l'autre et à ne pas procéder à une modification du procédé de fabrication ou des spécifications sans le tenir informé.

Les documents et renseignements à l'appui d'une telle modification sont fournis aux autorités compétentes.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché comprennent notamment les résultats des essais qui se rapportent au contrôle de qualité de tous les constituants mis en œuvre.

1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées

Les monographies de la pharmacopée européenne s'imposent pour tous les produits y figurant. Pour

les autres produits, les monographies françaises s'imposent lorsque les fabrications sont exécutées sur le territoire national.

Lorsque la fabrication est effectuée dans un Etat membre de l'Union européenne, référence peut être faite à la pharmacopée de cet Etat. La description des méthodes analytiques peut être remplacée par la référence détaillée à la pharmacopée en question.

Toutefois, lorsqu'une matière première inscrite dans une pharmacopée a été préparée selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non contrôlées dans la monographie, ces impuretés doivent être signalées avec l'indication des limites maximales admissibles et une procédure d'analyse appropriée doit être décrite.

Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences précitées.

Les essais de routine à exécuter sur chaque lot de matières premières doivent être déclarés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Si d'autres essais que ceux mentionnés dans la pharmacopée sont utilisés, il faut fournir la preuve que les matières premières répondent aux exigences de qualité de cette pharmacopée.

Au cas où une spécification d'une monographie de la pharmacopée européenne ou, à défaut, de la pharmacopée française lorsque les fabrications sont exécutées sur le territoire national, ou de la pharmacopée d'un autre Etat membre de l'Union européenne ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, les autorités compétentes peuvent exiger du responsable de la mise sur le marché des spécifications plus appropriées. Elles en informent les autorités responsables de la pharmacopée en cause.

La personne responsable de la mise sur le marché du médicament fournit aux autorités de l'Etat de la pharmacopée concernée les renseignements relatifs à l'insuffisance signalée par les autorités compétentes et aux spécifications supplémentaires qui ont été appliquées.

Lorsqu'une substance n'est décrite ni dans la pharmacopée européenne, ni dans la pharmacopée française, ni dans celle d'un autre Etat membre de l'Union européenne, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée. Dans ce cas, le demandeur présentera une copie de la monographie accompagnée, si nécessaire, de la validation des procédures d'analyse contenue dans cette monographie et, le cas échéant, d'une traduction faite sous la responsabilité du demandeur.

Pour les principes actifs, il convient de présenter une démonstration de l'aptitude de la monographie à contrôler leur qualité de manière appropriée.

2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée

2.1. Matières premières d'origine biologique

Ces produits doivent faire l'objet d'une monographie.

La production de vaccin doit, si possible, reposer sur un système de lot de semences et sur des banques de lignées cellulaires établies.

Pour la production de sérums thérapeutiques, l'origine, l'état de santé général et l'état immunologique des animaux producteurs doivent être indiqués. Des mélanges définis de matières premières doivent être utilisés.

L'origine et l'historique des matières premières utilisées doivent être définis et documentés.

Pour les matières premières issues du génie génétique, ces renseignements doivent être suffisamment détaillés, notamment en ce qui concerne la description des cellules ou souches de départ, la construction du vecteur d'expression (nom, origine, fonction du réplicon, amplificateur du promoteur et autres éléments intervenant dans la régulation), le contrôle de la séquence d'A.D.N. ou d'A.R.N. réellement insérée, les séquences oligonucléotidiques du vecteur plasmidique intracellulaire, les plasmides servant à la cotransfection, les gènes ajoutés ou délétés, les propriétés biologiques de la construction finale et les gènes exprimés, le nombre de copies et la stabilité génétique.

Le matériel servant à l'élaboration du substrat immunologique, notamment les banques cellulaires et le sérum brut destiné à la production d'antisérum, doit être soumis à des essais d'identification et les contaminations par des agents étrangers doivent être recherchées.

Des renseignements doivent être fournis sur toutes les substances d'origine biologique utilisées à un stade quelconque du procédé de fabrication.

Ces renseignements doivent comporter :

- une description détaillée de l'origine des matières premières ;
- une description détaillée de tout traitement appliqué, purification et inactivation accompagnée de données concernant la validation des procédés utilisés et les contrôles en cours de fabrication ;
- une description détaillée de tous les essais de recherche de contamination effectués sur chaque lot de produit.

Si la présence d'agents étrangers est détectée ou soupçonnée, le matériel en question doit être rejeté ou n'être utilisé que dans des circonstances tout à fait exceptionnelles dans lesquelles le traitement ultérieur du produit assure l'élimination et/ou l'inactivation des agents contaminants.

Si des banques de cellules sont utilisées, il faut démontrer que les caractéristiques cellulaires n'ont subi aucune altération, jusqu'au plus grand nombre de passages utilisé pour la production.

Pour les vaccins vivants atténués, il faut fournir la preuve de la stabilité des caractéristiques d'atténuation de la souche.

Des échantillons de la matière première biologique ou des réactifs doivent, le cas échéant, être fournis aux autorités compétentes pour leur permettre de faire pratiquer des essais de contrôle.

2.2. Matières premières d'origine non biologique

Les matières premières d'origine non biologique doivent faire l'objet d'une monographie portant sur chacune des rubriques suivantes :

- la dénomination de la matière première, répondant aux prescriptions du paragraphe A, point 2, sera complétée par les synonymes, soit commerciaux, soit scientifiques ;
- la description de la matière première, établie en suivant les règles de la rédaction de la Pharmacopée européenne pour ce type de rubrique ;
- la fonction de la matière première ;
- les méthodes d'identification ;
- les essais de pureté décrits en fonction de l'ensemble des impuretés prévisibles, notamment de celles qui peuvent avoir un effet nocif et, si nécessaire, de celles qui, compte tenu de l'association médicamenteuse faisant l'objet de la demande, pourraient présenter une influence défavorable sur la stabilité du médicament ou perturber les résultats analytiques ; une brève description des essais pratiqués afin d'apprécier la pureté de chaque lot de matière première sera présentée ;
- toute précaution particulière qu'il pourrait être nécessaire de prendre pour conserver la matière première et, si besoin est, les délais de conservation de celle-ci.

C bis. Mesures spécifiques concernant la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes animales

Le demandeur doit démontrer que le médicament vétérinaire dans la composition duquel ou dans la fabrication duquel interviennent des produits d'origine animale est fabriqué conformément à la monographie de la pharmacopée européenne relative aux produits comportant un risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales et aux dispositions figurant au livre second de la présente annexe.

D. Contrôles au cours de la production

1. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché comprennent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles effectués sur les produits intermédiaires de la fabrication, en vue de s'assurer de la reproductibilité du procédé de fabrication et du produit fini.
2. Pour les vaccins inactivés ou détoxifiés, l'inactivation et la détoxification doivent être contrôlées au cours de chaque opération de production immédiatement après l'application du procédé d'inactivation ou de détoxification.

E. Contrôles du produit fini

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché comprennent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles effectués sur le produit fini.

Lorsqu'il existe des monographies appropriées, si les méthodes et les limites d'essai ne sont pas celles qui figurent à la pharmacopée européenne ou, à défaut, à celle d'un Etat membre de l'Union européenne, il convient de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique en question répondrait aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il était contrôlé conformément à ces monographies.

La demande d'autorisation de mise sur le marché doit contenir une liste des essais effectués sur des échantillons représentatifs de chaque lot de produit fini.

La fréquence à laquelle sont effectués les essais qui ne sont pas pratiqués sur chaque lot doit être indiquée.

Les limites à la libération des lots doivent être indiquées.

1. Caractères généraux du produit

Certains contrôles portant sur les caractères généraux du produit fini doivent figurer parmi les essais du produit fini, même s'ils ont été effectués en cours de fabrication.

Ces contrôles portent, chaque fois que cela est possible, sur la détermination des poids moyens et des écarts maximaux, sur les essais mécaniques ou chimiques ou microbiologiques et sur les caractéristiques physiques telles que la densité, le pH, l'indice de réfraction, etc. Pour chacun de ces caractères, des normes et limites doivent être définies dans chaque cas particulier par le demandeur sauf si elles sont définies par la pharmacopée.

2. Identification et dosage du ou des principes actifs

Dans tous les cas, les méthodes d'analyse du produit fini doivent être décrites d'une manière suffisamment détaillée pour être facilement reproductibles.

Le dosage de l'activité biologique du ou des principes actifs est effectué, soit sur un échantillon représentatif du lot de fabrication, soit sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément. A chaque fois que cela est nécessaire, un essai d'identification spécifique doit également être effectué.

Dans certains cas exceptionnels où le dosage des principes actifs, très nombreux ou en très faible proportion, nécessiterait des recherches délicates difficilement applicables à chaque lot de fabrication, il est toléré qu'un ou plusieurs principes actifs ne soient pas dosés dans le produit fini, à la condition expresse que les dosages soient effectués sur des produits intermédiaires de la fabrication. Cette dérogation ne peut pas être étendue à la caractérisation desdites substances. Cette technique simplifiée est alors complétée par une méthode d'évaluation quantitative permettant aux autorités compétentes de faire vérifier la conformité à la formule du médicament immunologique commercialisé.

3. Identification et dosage des adjuvants

Pour autant que l'on dispose de méthodes d'analyse, la quantité, la nature et les constituants de l'adjuvant dans le produit fini doivent être vérifiés.

4. Identification et dosage des constituants de l'excipient

Pour autant que cela soit nécessaire, le ou les excipients doivent au minimum faire l'objet d'une identification. La méthode proposée pour l'identification des colorants doit permettre de vérifier s'ils figurent dans la liste précitée.

Les conservateurs doivent obligatoirement faire l'objet d'un essai limite inférieur et d'un essai limite supérieur ; tout autre constituant de l'excipient susceptible de provoquer une réaction indésirable est obligatoirement soumis à un essai limite supérieur.

5. Essais d'innocuité

Indépendamment des essais présentés avec la demande d'autorisation de mise sur le marché, conformément à la deuxième partie du présent titre, des contrôles d'innocuité doivent figurer dans cette rubrique.

Ces contrôles consistent, de préférence, en études de surdosage pratiquées au moins sur l'une des espèces de destination les plus sensibles en utilisant la voie d'administration pour laquelle le risque est le plus élevé.

6. Essais de stérilité et de pureté

Des essais permettant de mettre en évidence l'absence de contamination par des agents étrangers ou d'autres produits doivent être pratiqués selon la nature du médicament immunologique vétérinaire, la méthode et les conditions de préparation.

7. Inactivation

L'inactivation doit, dans la mesure du possible, être vérifiée sur le produit fini, dans son conditionnement primaire.

8. Humidité résiduelle

L'humidité résiduelle doit être contrôlée dans chaque lot de produit lyophilisé.

9. Constance entre les lots

Afin de garantir la reproductibilité de l'efficacité du produit d'un lot à l'autre et de démontrer sa conformité aux spécifications, des essais d'activité basés sur des méthodes *in vivo* ou *in vitro* doivent être effectués sur chaque vrac final ou sur chaque lot de produit fini. Chaque fois que cela sera possible, ces essais comporteront des standards de référence et une analyse statistique permettant la détermination des intervalles de confiance. Dans certains cas exceptionnels, ces essais peuvent être effectués à un stade intermédiaire, le plus tardif possible, du procédé de fabrication.

F. Essais de stabilité

Le demandeur est tenu de décrire les recherches ayant permis de déterminer la durée de validité proposée. Ces recherches doivent toujours être des études en temps réel. Elles doivent, en outre, porter sur un nombre suffisant de lots produits selon le procédé décrit ainsi que sur des produits conservés dans le ou les conditionnements primaires finaux. Ces études comportent des essais de stabilité biologique et physico-chimique. Les conclusions doivent contenir les résultats des analyses justifiant la durée de validité proposée dans les conditions de conservation proposées.

Dans le cas de produits administrés dans des aliments, il est nécessaire de fournir également des renseignements concernant la durée de validité du produit aux différentes étapes du mélange, celui-ci étant effectué conformément au mode d'emploi préconisé.

Lorsqu'un produit fini doit être reconstitué avant administration, il convient de préciser la durée de validité proposée pour le produit reconstitué conformément au mode d'emploi préconisé en fournissant à l'appui des études de stabilité appropriées.

Deuxième partie : Essais d'innocuité

A. Introduction

1. Les essais d'innocuité doivent faire apparaître les risques éventuels associés au médicament vétérinaire immunologique dans les conditions d'utilisation proposées chez l'animal. Ces risques doivent être appréciés par rapport aux avantages potentiels du médicament.

Pour les médicaments vétérinaires immunologiques constitués d'organismes vivants, notamment d'organismes transmissibles par les animaux vaccinés, il y a lieu d'apprécier le risque éventuel auquel sont exposés les animaux non vaccinés appartenant à la même espèce ou à toute autre espèce susceptible d'être exposée à l'organisme en question.

2. Le demandeur doit veiller à ce que les essais de laboratoire soient exécutés en conformité avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire.

3. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché sont présentés conformément aux prescriptions ci-après.

B. Prescriptions générales

1. Les essais d'innocuité doivent être pratiqués sur l'espèce de destination.

2. La dose utilisée doit correspondre à la quantité de produit recommandée dans le mode d'emploi et contenir le titre ou la teneur en produit maximaux faisant l'objet de la demande d'autorisation.

3. Les échantillons utilisés pour les essais d'innocuité doivent être prélevés dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

C. Essais de laboratoire

1. Innocuité de l'administration d'une dose

Le médicament vétérinaire immunologique doit être administré à la dose préconisée et par chacune des voies d'administration recommandées à des animaux appartenant à chaque espèce et catégorie à laquelle il est destiné. Les animaux doivent être placés en observation et les signes de réaction locale ou générale recherchés. Des observations minutieuses, tant à l'échelle macroscopique que microscopique, de la zone où a été effectuée l'injection doivent, le cas échéant, être effectuées après la mort de l'animal.

D'autres critères objectifs, tels que les relevés de la température rectale et des performances

zootechniques doivent être consignés. Les animaux doivent être maintenus en observation et soumis à des examens jusqu'à ce qu'aucune réaction ne soit plus prévisible, la période d'observation et d'examens devant toutefois durer quatorze jours, au moins, après l'administration.

2. Innocuité de l'administration d'une surdose

Une surdose de médicament immunologique doit être administrée par chaque voie d'administration préconisée à des animaux appartenant aux espèces de destination les plus sensibles. Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou générale sont recherchés.

D'autres critères objectifs tels que les relevés de la température rectale et des performances zootechniques sont consignés.

Les animaux sont maintenus en observation et soumis à des examens pendant, au moins, les quatorze jours suivant l'administration.

3. Innocuité de l'administration répétée d'une dose

L'administration répétée d'une dose peut être exigée afin de mettre à jour tout effet indésirable susceptible d'apparaître dans ce cas. Ces essais doivent être pratiqués sur les espèces de destination les plus sensibles en utilisant la voie d'administration recommandée. Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou générale sont recherchés pendant quatorze jours au moins après la dernière administration.

D'autres critères objectifs, tels que les relevés de la température rectale et des performances zootechniques doivent être consignés.

4. Etude de la fonction reproductrice

Une étude de la fonction reproductrice doit être envisagée chaque fois que certaines données suggèrent que la matière première dont est issu le produit peut constituer un facteur de risque potentiel pour cette fonction. La fonction reproductrice doit être étudiée chez le mâle et chez la femelle gravide et non gravide en utilisant la dose préconisée et les voies d'administration recommandées. Il faut, en outre, étudier les effets nocifs sur la descendance ainsi que les effets tératogènes et abortifs. Cette étude peut être intégrée aux essais d'innocuité décrits au point 1. ci-dessus.

5. Examen des fonctions immunologiques

Si le médicament vétérinaire immunologique en question risque d'avoir un effet nocif sur la réponse immunitaire de l'animal vacciné ou de sa descendance, il y a lieu de procéder à des essais appropriés sur les fonctions immunologiques.

6. Exigences spécifiques relatives aux vaccins vivants

6.1. Diffusibilité de la souche utilisée comme vaccin

La diffusibilité de la souche utilisée comme vaccin par un animal vacciné à des animaux non vaccinés de l'espèce de destination doit être étudiée en utilisant la voie d'administration préconisée avec laquelle le risque de diffusibilité est le plus élevé. Il peut, en outre, être nécessaire d'étudier la diffusibilité de la souche à des espèces auxquelles le médicament n'est pas destiné mais qui peuvent être sensibles à une souche vaccinale vivante.

6.2. Dissémination dans le corps de l'animal vacciné

L'organisme utilisé dans le vaccin doit être recherché dans les fèces, l'urine, le lait, les oeufs, les sécrétions orales, nasales et autres. En outre, des études peuvent être exigées sur la dissémination de la souche dans le corps de l'animal en insistant sur les sites dans lesquels s'effectue préférentiellement la réplication de l'organisme en question. Ces études doivent être pratiquées dans le cas des vaccins vivants destinés à la protection d'animaux producteurs de denrées alimentaires contre des zoonoses scientifiquement établies.

6.3. Réversion vers l'état de virulence des vaccins atténués

L'étude de la réversion vers la virulence doit être réalisée sur un matériel provenant du passage entre la semence souche et le produit fini et pour lequel le degré d'atténuation de l'organisme est le plus faible.

La vaccination initiale doit être effectuée en choisissant la voie d'administration préconisée pour laquelle la probabilité d'une réversion vers la virulence est la plus forte. Il convient d'effectuer ensuite une série d'au moins cinq passages sur des animaux de l'espèce de destination et, si une déficience au niveau de la réplication de l'organisme rend cela techniquement impossible, on effectuera le plus grand nombre possible de passages. Si nécessaire, un passage in vitro de l'organisme peut être effectué entre deux passages in vivo.

Les passages sont réalisés en choisissant la voie d'administration recommandée pour laquelle la probabilité d'une réversion vers la virulence est la plus forte.

6.4. Propriétés biologiques de la souche utilisée comme vaccin

D'autres essais peuvent être nécessaires pour déterminer aussi précisément que possible les propriétés biologiques intrinsèques de la souche utilisée comme vaccin (par exemple le neurotropisme).

6.5. Recombinaison ou réarrangement du génome des souches

La probabilité qu'il se produise une recombinaison ou un réarrangement du génome avec des souches

se trouvant sur le terrain ou avec d'autres souches doit être examinée.

7. Etude des résidus

Il n'est généralement pas nécessaire d'étudier les résidus dans le cas des médicaments vétérinaires immunologiques.

Toutefois, lorsque des adjuvants et/ou des conservateurs entrent dans la fabrication du médicament en question, il faut tenir compte du fait qu'il est possible qu'un résidu quelconque persiste dans les denrées alimentaires. Les effets de tels résidus doivent, le cas échéant, être étudiés.

De surcroît, dans le cas des vaccins vivants dirigés contre des zoonoses, il faut, en plus des études décrites au point 6.2. ci-dessus, déterminer les résidus au niveau du site d'injection.

Un délai d'attente doit être proposé et justifié à partir de toutes les études effectuées sur les résidus.

8. Interactions

Toute interaction connue avec d'autres produits doit être indiquée.

D. Etudes sur le terrain

Sauf justification, des données issues d'études sur le terrain doivent être présentées à l'appui des recherches effectuées en laboratoire.

E. Ecotoxicité

L'étude de l'écotoxicité d'un médicament vétérinaire immunologique a comme double objectif d'évaluer ses effets nocifs éventuels sur l'environnement et de rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.

Il est obligatoire d'effectuer une évaluation de l'écotoxicité pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché relative à un médicament immunologique vétérinaire autre que les demandes déposées conformément aux dispositions de l'article 9 de l'arrêté ministériel n° 2003-170 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments vétérinaires.

Cette évaluation doit normalement être réalisée en deux étapes.

La première étape de l'évaluation doit être réalisée dans tous les cas. La personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai doit estimer l'importance probable de l'exposition de l'environnement au produit, à ses principes actifs ou à ses métabolites significatifs, en tenant compte :

- des espèces de destination et du mode d'emploi proposé (par exemple, traitement collectif ou individuel des animaux) ;
- du mode d'administration, notamment de la possibilité que le produit passe directement dans des écosystèmes ;
- de l'excrétion éventuelle du produit, de ses principes actifs ou de ses métabolites significatifs dans l'environnement par les animaux traités, de la persistance de ces substances dans les excréments ;
- de l'élimination des déchets ou des produits non utilisés.

Lors de la seconde étape, il incombe à la personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai de décider s'il est nécessaire d'effectuer des recherches complémentaires spécifiques sur les effets du produit sur des écosystèmes particuliers compte tenu de l'importance et de la durée de l'exposition de l'environnement au produit et des renseignements sur ses propriétés physiques, chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques obtenus au cours des autres essais et épreuves requis par la présente annexe.

Des recherches complémentaires peuvent être nécessaires en ce qui concerne :

- le devenir et le comportement dans le sol ;
- le devenir et le comportement dans l'eau et dans l'air ;
- les effets sur les organismes aquatiques ;
- les effets sur d'autres organismes auxquels le médicament n'est pas destiné.

Ces recherches complémentaires portent, selon le cas, sur le médicament immunologique vétérinaire et/ou la ou les substances actives et/ou les métabolites excrétés et doivent être effectuées à l'aide des méthodes décrites à l'annexe V de la Directive n° 67/548/CEE du Conseil, modifiée par la Directive n° 91/632/CEE de la Commission ou, lorsque les méthodes précitées ne sont pas adaptées, à l'aide d'autres méthodes reconnues à l'échelon international.

Le nombre d'essais réalisés et les types d'essais choisis, ainsi que les critères d'appréciation des résultats, dépendent de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

Troisième partie : Essais d'efficacité

A. Introduction

1. Les essais décrits dans cette partie ont pour objet de démontrer ou de confirmer l'efficacité du médicament vétérinaire immunologique. Toutes les revendications présentées par le demandeur au sujet des propriétés, des effets et de l'utilisation du médicament doivent être confirmées par le résultat

des essais spécifiques mentionnés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

2. Tous les essais cliniques vétérinaires doivent être effectués en suivant un plan expérimental détaillé, qui a fait l'objet d'une réflexion approfondie. Ce plan doit être consigné par écrit avant le début de l'essai. Le bien-être des animaux soumis à l'essai doit faire l'objet d'un contrôle vétérinaire et doit être pris en compte dans l'élaboration de tout plan expérimental ainsi que pendant toute la conduite des essais.

Des procédures écrites, établies au préalable et appliquées d'une manière systématique à l'organisation et à la conduite de l'essai, à la collecte des données, à la documentation et à la vérification des essais cliniques, sont exigées.

3. Avant le début de l'essai et après qu'il ait pris connaissance des modalités de celui-ci, le propriétaire des animaux utilisés pendant l'essai donne un accord écrit et documenté.

Le propriétaire de l'animal doit notamment recevoir des informations écrites sur les conséquences que peut avoir la participation à l'essai sur la manière d'éliminer ultérieurement l'animal traité ou sur le prélèvement des denrées alimentaires provenant de cet animal. Une copie de cette notification, contresignée et datée par le propriétaire de l'animal, doit être jointe à la documentation de l'essai.

4. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

B. Prescriptions générales

1. Le choix des souches utilisées comme vaccin doit être justifié par des données épidémiologiques.

2. Les essais d'efficacité pratiqués en laboratoire doivent être des essais contrôlés comportant des animaux témoins non traités.

D'une manière générale, des essais effectués dans les conditions d'utilisation, comportant notamment des animaux témoins non traités, sont présentés à l'appui des essais effectués en laboratoire. Tous les essais doivent être décrits d'une manière suffisamment détaillée pour être reproductibles dans des essais témoins pratiqués à la demande des autorités compétentes. La personne qui dirige et surveille la réalisation des essais doit démontrer la validité de toutes les méthodes utilisées. Tous les résultats seront présentés de la manière la plus précise possible. Tous les résultats obtenus doivent être consignés, qu'ils soient favorables ou défavorables au demandeur.

3. L'efficacité d'un médicament vétérinaire immunologique doit être prouvée pour chaque catégorie d'espèce de destination et chaque voie d'administration en appliquant le mode d'administration préconisé. L'influence des anticorps maternels et des anticorps acquis passivement sur l'efficacité d'un vaccin doit être appréciée d'une manière appropriée. Toute revendication relative au commencement et à la durée de la protection doit être étayée par des essais.

4. Pour les médicaments vétérinaires immunologiques multivalents et les associations de médicaments vétérinaires immunologiques, l'efficacité de chacun des composants doit être démontrée. S'il est préconisé d'administrer le médicament en association avec un autre médicament vétérinaire, ou en même temps, leur compatibilité devra être démontrée.
5. Chaque fois qu'un médicament fait partie d'un schéma de vaccination recommandé par le demandeur, l'effet de la primo-vaccination ou des rappels vaccinaux sur l'efficacité du schéma dans son ensemble doit être démontré.
6. La quantité de produit utilisée correspondra à la dose préconisée dans le mode d'emploi. Le titre ou l'activité minimale faisant l'objet de la demande d'autorisation sera employé.
7. Les échantillons sur lesquels sont pratiqués les essais d'efficacité doivent être prélevés dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.
8. Pour les médicaments vétérinaires immunologiques administrés à des animaux à des fins de diagnostic, le demandeur doit indiquer comment il convient d'interpréter les réactions au produit.

C. Essais de laboratoire

1. L'efficacité du médicament doit en principe être démontrée dans des conditions de laboratoire bien définies, en effectuant sur l'animal de destination une inoculation d'épreuve après administration du médicament immunologique vétérinaire dans les conditions d'utilisation préconisées.

Les conditions dans lesquelles est réalisée l'inoculation d'épreuve doivent, dans la mesure du possible, reproduire les conditions naturelles de l'infection, par exemple pour ce qui est de la quantité d'organismes administrés et de la voie d'administration utilisée pour l'inoculation.

2. Si possible, le type de réaction immunitaire (à médiation cellulaire/humorale, locale/générale, classes d'immunoglobulines) induite par l'administration du médicament immunologique à l'animal de destination par la voie d'administration recommandée doit être indiqué et documenté.

D. Etudes sur le terrain

1. Sauf justification, des données issues d'études sur le terrain sont présentées à l'appui des recherches effectuées en laboratoire.
2. Lorsque les essais de laboratoire ne parviennent pas à faire apparaître l'efficacité du produit, la seule conduite d'essais sur le terrain peut être acceptable.

Quatrième partie : Renseignements et documents relatifs aux contrôles d'innocuité et aux essais d'efficacité des médicaments vétérinaires immunologiques

A. Introduction

Comme dans tout travail scientifique, le dossier des études relatives à l'innocuité et à l'efficacité doit comprendre une introduction permettant de situer le sujet et précisant les contrôles effectués conformément aux deuxième et troisième parties du présent titre, suivie d'un résumé accompagné de références bibliographiques. Si l'un des contrôles ou des essais énumérés dans les deuxième et troisième parties du présent titre fait défaut, une justification doit être fournie.

B. Etudes de laboratoire

Pour toute étude, il faut présenter :

1. un résumé ;
 2. le nom de l'organisme qui a réalisé l'étude ;
 3. un plan expérimental détaillé avec la description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de l'espèce, de la race ou de la souche des animaux, de leur catégorie et de leur origine, de leur identification et de leur nombre, des conditions d'environnement et d'alimentation adoptées en précisant, entre autres, s'ils sont exempts de germes pathogènes spécifiques et/ou d'anticorps spécifiques, la nature et la quantité des additifs contenus dans la nourriture, la dose, la voie, le plan et les dates d'administration du produit et une description des méthodes statistiques utilisées ;
 4. pour les animaux témoins, il faut préciser s'ils ont reçu un traitement placebo ou non ;
 5. toutes les observations cliniques, individuelles pour les traitements individuels et collectives pour les traitements collectifs et les résultats obtenus (avec les moyennes et les écarts types), favorables ou défavorables. Les données doivent être suffisamment détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. Les données brutes doivent être présentées sous forme de tableau.
- A titre d'explication et d'exemple, les résultats peuvent être accompagnés de documents reproduisant les enregistrements, les microphotographies, etc ;
6. la nature, la fréquence et la durée des effets secondaires observés ;
 7. le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption ;

8. une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle est prévue dans le protocole d'essai ou lorsque la variabilité de ces résultats l'impose ;
9. l'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes ;
10. toutes précisions sur les médicaments autres que celui de l'essai administrés au cours de la période d'examen ;
11. une discussion objective des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'innocuité et à l'efficacité du médicament.

C. Etudes sur le terrain

Les renseignements concernant les études sur le terrain doivent être suffisamment détaillés pour permettre de formuler un jugement objectif.

Ils doivent comporter :

1. un résumé ;
2. le nom, l'adresse, la fonction et les qualifications de la personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai ;
3. le lieu et la date du traitement effectué, le nom et l'adresse du propriétaire du ou des animaux ;
4. un plan expérimental détaillé avec la description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de la voie, de la dose et du schéma d'administration, des catégories d'animaux, de la durée de la période d'observation, de la réponse sérologique et des autres analyses effectuées sur les animaux après l'administration ;
5. pour les animaux témoins, il faut préciser s'ils ont reçu un traitement placebo ou non ;
6. l'identification des animaux traités et témoins (collective ou individuelle, selon les cas) avec espèce, race ou souche, âge, poids, sexe et état physiologique ;
7. une brève description du mode d'élevage et d'alimentation, faisant état de la nature et de la quantité des additifs contenus dans la nourriture ;
8. tous renseignements concernant des observations cliniques, performances ou résultats (avec les moyennes et les écarts types). Lorsque des contrôles et des mesures ont été pratiqués

individuellement, les résultats individuels doivent être indiqués ;

9. toutes les observations cliniques et les résultats d'études, favorables ou défavorables avec mention complète des observations cliniques et des résultats d'essais objectifs d'activité nécessaires à l'appréciation du médicament ; les méthodes suivies doivent être indiquées ainsi que la signification des divers écarts observés ;

10. les incidences sur les performances des animaux (par exemple, ponte, lactation, fécondité) ;

11. le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption ;

12. la nature, la fréquence et la durée des effets secondaires observés ;

13. l'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes ;

14. toutes précisions sur les médicaments autres que celui soumis à l'essai, administrés avant ou pendant la réalisation du contrôle ou au cours de la période d'examen ; une description détaillée de toute interaction observée ;

15. une discussion objective des résultats obtenus, renfermant des conclusions relatives à l'innocuité et à l'activité du médicament.

D. Conclusions générales

Des conclusions générales concernant tous les contrôles et essais effectués conformément aux deuxième et troisième parties du présent titre doivent être formulées.

Elles doivent contenir une discussion objective concernant tous les résultats obtenus et aboutir à une conclusion sur l'innocuité et l'efficacité du médicament vétérinaire immunologique.

E. Références bibliographiques

Les références bibliographiques citées dans le résumé visé au paragraphe A doivent faire l'objet d'une liste détaillée.

F. Rapports d'experts finaux

Les rapports d'experts finaux doivent contenir une analyse critique détaillée de toute la documentation sur les essais d'innocuité et sur les essais d'efficacité rédigée à la lumière de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et accompagnée d'un résumé détaillé de tous les résultats des contrôles et essais effectués et de références bibliographiques exactes.

LIVRE SECOND

LIGNE DIRECTRICE POUR REDUIRE AU MINIMUM LES RISQUES DE TRANSMISSION DES AGENTS D'ENCEPHALOPATHIES SPONGIFORMES ANIMALES PAR LES MEDICAMENTS VETERINAIRES

L'objectif de cette ligne directrice est de fixer les principes scientifiques qui réduisent au minimum le risque de transmission d'agents de l'encéphalopathie spongiforme par les médicaments vétérinaires. Ces principes comportent un certain nombre de mesures de contrôle, telles que l'origine et le contrôle de la qualité des matières premières et l'élaboration et le contrôle de la procédure de fabrication. Toutes ces mesures combinées garantissent la sécurité du produit. Une attention toute particulière a été portée à l'origine des matériels et à la catégorisation des tissus.

1. Remarques générales

La présente ligne directrice examine l'implication de l'encéphalopathie spongiforme bovine et des autres maladies associées pour les médicaments vétérinaires ainsi que les méthodes pour réduire au minimum le risque de transmission lorsque du matériel d'origine bovine est utilisé pour fabriquer ces produits.

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) incluent la tremblante du mouton et des chèvres, l'encéphalopathie spongiforme des cervidés sauvages, l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ainsi que, chez l'homme, le kuru et la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Les agents transmissibles responsables de ces maladies se répliquent chez les individus infectés, généralement sans signe d'infection détectable par les méthodes actuelles de diagnostic in vivo. Après des périodes d'incubation pouvant atteindre plusieurs années, les agents déclenchent la maladie qui finalement entraîne la mort. Aucune solution thérapeutique n'est connue.

Le diagnostic se base sur des signes cliniques et la confirmation post mortem des lésions cérébrales caractéristiques par histopathologie ou par la détection de protéines fibrillaires spécifiques de l'encéphalopathie spongiforme. La démonstration de l'infectiosité par inoculation du tissu suspect à des espèces cibles ou à des animaux de laboratoire peut également être utilisée pour confirmation mais la période d'incubation pourrait être de plusieurs mois ou de plusieurs années.

Des cas de transmission iatrogénique d'encéphalopathies spongiformes ont été signalés. Chez le mouton, la tremblante a été transmise accidentellement suite à l'utilisation d'un vaccin contre le virus Louping ILL préparé à partir d'un mélange de cerveaux et de rates ovins traités au formol dans lequel avait été incorporé par inadvertance du tissu provenant d'un mouton infecté par la tremblante. Chez l'homme, des cas de transmission de la MCJ ont été rapportés qui ont été attribués à l'administration parentérale répétée d'hormones de croissance et de gonadotropine issues d'hydrophyses de cadavres humains. Des cas de MCJ ont également été attribués à l'utilisation d'instruments contaminés en chirurgie cérébrale et à la transplantation de méninges et de cornées humaines.

Il existe peu d'informations sur les caractéristiques de ces agents. Ils sont extrêmement résistants à la

plupart des traitements chimiques et physiques capables d'inactiver les virus conventionnels. Ils n'entraînent pas de réponse immunitaire décelable. Il existe des barrières naturelles qui limitent la prolifération de l'infection entre les espèces, mais elles peuvent être franchies dans des circonstances appropriées, qui dépendent généralement de la souche, de la dose, de la voie d'exposition et de l'importance de la barrière d'espèces. Des études sur des animaux de laboratoire ont montré que l'inoculation intracérébrale est la voie la plus efficace.

Les humains ont été exposés naturellement à l'agent infectieux de la tremblante du mouton depuis au moins 200 ans, mais aucune des vastes études épidémiologiques réalisées n'a permis de déceler des signes de transmission de la tremblante aux humains.

L'ESB est une infection transmissible par l'alimentation. Dans la mesure où les propriétés biologiques de l'agent de l'ESB diffèrent de celles de l'agent de la tremblante, il est concevable que les barrières entre espèces diffèrent également et que la transmission de l'ESB à l'homme soit possible. Il existe des indices probants tendant à montrer que la nouvelle variante de la MCJ est due à l'agent responsable de l'ESB chez les bovins.

L'apparition d'une nouvelle variante de la MCJ chez l'homme a renforcé les inquiétudes relatives à la transmission possible de l'agent infectieux de l'ESB à l'homme. La prudence est donc toujours de rigueur dans les cas où des produits biologiques issus d'espèces affectées par les EST autrement que par épreuve expérimentale, notamment les espèces bovines, sont utilisés pour la fabrication de médicaments à usages humain et vétérinaire.

Les recommandations ci-dessous doivent donc être suivies pour réduire au minimum le risque de contamination.

Outre cette ligne directrice, il est à souligner que les risques potentiels associés à un médicament donné devront être considérés individuellement à la lumière de circonstances spécifiques et des connaissances actuelles.

2. Portée de la ligne directrice

Cette ligne directrice considère les implications des EST vis-à-vis de tous les médicaments vétérinaires et présente les mesures à prendre pour réduire au minimum le risque de transmission par l'utilisation de matériels d'origine animale, en particulier ceux obtenus à partir de ruminants, utilisés pour la préparation de :

- principes actifs ;
- excipients ;
- matières premières et réactifs utilisés dans la fabrication (par exemple, sérumalbumine bovine et milieux de culture d'enzymes, y compris ceux qui servent à la préparation de banque de cellules).

Cette ligne directrice s'applique également à l'utilisation de ces matériels lors de procédures qui sont indirectement associées au procédé de fabrication et qui pourraient potentiellement contaminer le médicament, par exemple, dans les milieux d'essai utilisés lors de la validation d'une usine et d'équipements.

Bien que cette ligne directrice s'intéresse particulièrement à l'ESB et aux matériels d'origine bovine, des considérations identiques s'appliquent aux matériels issus de moutons, de chèvres et d'autres espèces dont la susceptibilité aux EST, autrement que par épreuve expérimentale, est établie. Une attention toute particulière doit donc être portée au choix de la source de ces matériels pour leur utilisation dans la fabrication de médicaments vétérinaires. Comme pour toutes les considérations en matière de risque concernant des agents pathogènes, c'est particulièrement le cas lorsque l'espèce source et l'espèce cible du médicament sont identiques.

Cette ligne directrice doit être lue conjointement avec les différentes décisions de la Commission des Communautés européennes progressivement mises en application depuis 1991. Le cas échéant, des références à ces décisions figurent dans le texte.

3. Fabrication (y compris le recueil des matières premières)

Les détenteurs d'autorisation de mise sur le marché doivent exclure de la fabrication des médicaments vétérinaires les matériels à risques spécifiés définis par la décision de la Commission (2000/418/CE) (1) et éviter l'utilisation de matériels issus de ruminants chaque fois que c'est possible. Lorsque ce n'est pas possible, leur utilisation doit être justifiée. Lorsque les fabricants ont le choix entre l'utilisation de produits issus de ruminants ou non, l'utilisation de produits issus d'animaux non ruminants sera préférée. La substitution de matières premières issues de ruminants par des produits issus d'autres espèces dont il est établi qu'elles souffrent d'EST, ou peuvent être infectées expérimentalement par voie orale, n'est normalement pas acceptable.

Les données expérimentales et épidémiologiques disponibles sur les encéphalopathies spongiformes naturelles et l'absence de barrière d'espèce indiquent que, dans le cas de médicaments vétérinaires, le plus grand risque pourrait résulter de l'utilisation de matériels bovins et ovins dans des médicaments destinés à des bovins ou à des ovins.

Dans la demande d'autorisation de mise sur le marché, le demandeur doit fournir des détails sur l'origine des produits et sur les mesures prises pour réduire au minimum la transmission des agents des EST (y compris l'origine géographique de l'animal).

Le fabricant du médicament doit auditer le fournisseur de ces matières premières, en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication, afin de garantir une origine et une manipulation des matières premières qui soient conformes à la présente ligne directrice et aux systèmes appropriés de contrôle de la qualité.

Le risque de transmission d'agents infectieux peut être réduit de façon significative par le contrôle d'un certain nombre de paramètres, parmi lesquels se trouvent :

- l'origine des animaux ;
- la nature du tissu animal utilisé lors de la fabrication ;
- le(s) procédé(s) de production.

Aucune de ces approches ne pouvant nécessairement établir à elle seule l'innocuité d'un produit, il est donc nécessaire d'avoir recours aux trois approches complémentaires mentionnées ci-dessus pour réduire au minimum le risque de contamination.

3.1. Animaux utilisés comme sources de matières premières

Une sélection minutieuse des matières premières constitue le critère le plus important pour l'innocuité des médicaments.

3.1.1. Les matériels les plus satisfaisants proviennent de pays dans lesquels aucun cas d'ESB n'a été rapporté selon les critères de l'Office international des épizooties (OIE) en vigueur et dans lesquels :

- la notification est obligatoire, et
- la vérification clinique et biologique des cas suspectés est obligatoire.

Une certification officielle doit être présentée. En outre, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de risque d'infection d'ESB dû aux facteurs suivants :

- importation de bovins originaires de pays présentant une incidence élevée d'ESB ou de tremblante du mouton ;
- importation de bovins nés de femelles atteintes ;
- utilisation d'aliments à base de viande et d'os pour nourrir les ruminants et contenant des protéines de ruminants ayant pour origine un pays présentant des incidences faibles ou élevées d'ESB et/ou de tremblante, ou dont le statut est inconnu.

3.1.2. Les matériels peuvent également provenir de pays dans lesquels l'incidence des cas autochtones d'ESB est faible, si, en plus des facteurs décrits dans le paragraphe 3.1.1 :

- les carcasses de tous les animaux infectés sont détruites ;
- la progéniture des femelles atteintes n'est pas utilisée ;
- l'utilisation des protéines issues de mammifères est interdite dans l'alimentation des ruminants ;
- les animaux source doivent être nés après l'entrée en vigueur de l'interdiction de ces aliments. Si la date de naissance des animaux est inconnue, l'évaluation de la source d'approvisionnement prend en compte à la fois la date de mise en application de l'interdiction et la période d'incubation de l'EST ;
- les troupeaux au sein desquels ont été déclarés des cas d'ESB ne sont pas utilisés pour

l'approvisionnement.

3.1.3. Les matériels provenant de pays à forte incidence d'ESB (2) ou de tremblante ne doivent pas être utilisés.

Parallèlement à ces mesures, les candidats à l'autorisation de mise sur le marché doivent justifier leur stratégie d'approvisionnement vis-à-vis de la catégorie de matériels, la quantité de matières premières et l'utilisation prévue du médicament chez l'animal. Il est possible de bénéficier d'une marge de sécurité supplémentaire en se fournissant auprès de pays dans lesquels les matières premières sont issues de troupeaux soumis à un encadrement adéquat.

3.2. Organes, tissus et liquides biologiques utilisés comme matières premières

L'utilisation de matériels à risques spécifiés tels que définis dans la décision 2000/418/CE de la Commission du 29 juin 2000, modifiée par la décision 2001/2/CE du 27 décembre 2000, est interdite.

a) Sont désignés comme matériels à risques spécifiés les tissus suivants :

I) les crânes, y compris les encéphales et les yeux, les amygdales, la moelle épinière des bovins âgés de plus de douze mois ainsi que les intestins, du duodénum au rectum, des bovins de tous âges ;

II) les crânes, y compris les encéphales et les yeux, les amygdales, la moelle épinière des ovins et des caprins âgés de plus de douze mois ou qui présentent une incisive permanente ayant percé la gencive ainsi que les rates des ovins et des caprins de tous âges ;

b) outre les matériels à risques spécifiés énumérés au point a) les tissus mentionnés ci-après doivent être désignés comme matériels à risques spécifiés au Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord ainsi qu'au Portugal à l'exception de la région autonome des Açores :

I) la tête entière à l'exclusion de la langue, y compris la cervelle, les yeux, les ganglions trigéminés et les amygdales ; le thymus, la rate et la moelle épinière des bovins âgés de plus de six mois ;

II) la colonne vertébrale, y compris les ganglions rachidiens des bovins âgés de plus de trente mois.

Chez l'animal infecté par une EST, les niveaux d'infectiosité varient selon les organes ou les sécrétions. En se basant sur les données relatives à la tremblante naturelle, les organes, tissus et sécrétions ont été classés en quatre groupes principaux présentant différents niveaux de risques potentiels, comme le montre le tableau 1 ci-après. Bien qu'il semble désormais établi que la répartition de l'infectiosité pour l'ESB soit beaucoup plus restreinte, la classification des tissus et sécrétions dans le tableau doit toujours être utilisée pour la sélection des produits de départ.

Tableau 1

TITRES INFECTIEUX RELATIFS A LA TREMBLANTE DANS LES TISSUS ET LES LIQUIDES ORGANIQUES DE MOUTONS ET DE CHEVRES NATURELLEMENT INFECTES ET PRESENTANT UNE TREMBLANTE CLINIQUE (3)

Les catégories contenues dans le tableau ci-après n'ont qu'un caractère indicatif et il est important de noter les points suivants :

- la classification des tissus présentés dans le tableau ci-joint se base sur le titrage de l'infectiosité chez la souris par voie intracérébrale. Dans des modèles expérimentaux utilisant des souches adaptées aux animaux de laboratoire, des titres plus élevés et une classification des tissus légèrement différente peuvent être observés. Dans certaines situations, il peut se produire une contamination croisée entre tissus appartenant à des catégories d'infectiosité différentes. Le risque potentiel dépendra des circonstances dans lesquelles les tissus sont prélevés, notamment du contact entre des produits d'un groupe à risque faible avec ceux d'un groupe à risque élevé. Ainsi la contamination croisée entre certains tissus risque d'être accrue si les animaux infectés sont abattus par trépanation ou si le cerveau et/ou la moelle épinière sont débités à la scie. Le risque de contamination croisée sera réduit si les liquides organiques sont recueillis avec un minimum de lésions tissulaires et cellulaires et si le sang fœtal est recueilli en évitant toute contamination par des tissus de la mère ou du fœtus comme le placenta ou les liquides amiotique et allantoïdien ;

- le risque dû à la contamination croisée dépend de plusieurs facteurs complémentaires tels que :
 - . les précautions prises pour éviter toute contamination lors du recueil des tissus ;
 - . le niveau de contamination (quantité de tissu contaminant) ;
 - . la quantité de matériel utilisé ;
 - . le traitement auquel sera soumis le matériel au cours du procédé de fabrication.

Les fabricants doivent présenter une estimation du risque.

3.3. Validation du procédé

Le contrôle de l'approvisionnement est le critère le plus important pour obtenir une innocuité acceptable du produit, étant donné la résistance établie des agents des EST à la plupart des procédures d'inactivation.

Les études de validation de procédures de suppression/inactivation sont difficiles à interpréter car il est nécessaire de prendre en considération la nature du matériel additionné d'un indicateur biologique et sa pertinence vis-à-vis de la situation naturelle, la conception de l'étude (y compris la réduction d'échelle des procédés) et la méthode de détection de l'agent (dosage in vitro ou in vivo), après addition d'un indicateur biologique et après traitement.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir parvenir à un accord quant à la méthodologie la plus appropriée concernant les études de validation. Actuellement, les études de

validation ne sont donc généralement pas exigées. Cependant, si la conception des procédés permettant de retirer ou d'inactiver les agents des EST est revendiquée, cette revendication devra être justifiée par des études de validation appropriées. Les études de validation sont spécifiques au procédé.

Au-delà des restrictions particulières qui s'appliquent aux études de validation sur les EST et à leur interprétation, l'obstacle principal est l'identification des étapes qui supprimeront ou inactiveront efficacement les agents des EST au cours de la fabrication des produits biologiques. Les fabricants sont incités à poursuivre leurs enquêtes sur les méthodes de suppression ou d'inactivation afin d'identifier les étapes/procédés qui favoriseraient la suppression ou l'inactivation des agents infectieux des EST.

Dans tous les cas, un procédé de production doit être élaboré si possible en prenant en compte les informations disponibles sur les méthodes présumées efficaces dans la suppression ou l'inactivation des agents infectieux des EST.

Certaines procédures de production peuvent contribuer considérablement à la réduction du risque de contamination par une EST, par exemple, les procédures utilisées dans la fabrication de suif et de ses dérivés (voir ci-dessous).

3.4. Age des animaux

Etant donné que l'infectiosité des EST s'accumule sur une période d'incubation de plusieurs années, il peut être plus prudent de s'approvisionner en animaux jeunes.

3.5. Produits spécifiques

Il est peu probable que le lait et ses dérivés puissent présenter un risque de contamination.

Il est peu probable que certains matériels et leurs dérivés, tels que les poils et la laine utilisés dans la fabrication d'alcools de laine et de lanoline présentent un risque de contamination si les garanties d'un recueil et d'un traitement appropriés ont été fournies.

Les dérivés du suif comme le glycérol et les acides gras qui sont fabriqués à partir de suif par des procédés rigoureux ont fait l'objet de considérations spécifiques et il est peu probable qu'ils soient infectieux. Des exemples de procédés rigoureux sont :

- la transestérification ou l'hydrolyse, sous pression, à une température d'au moins 200°C et pendant vingt minutes au moins (pour la production de glycérol, d'acides gras et d'ester d'acides gras) ;
- la saponification avec une solution de Na OH 12 M (pour la fabrication de glycérol ou de savon) ;
- la production en lot à une température d'au moins 95°C et pendant trois heures au moins ;

- la production en continu sous une pression de 2 bars (2 000 hPa) à une température d'au moins 140°C et pendant huit minutes au moins, ou l'équivalent.

Pour la fabrication de la gélatine, le risque résultant des tissus nerveux centraux attachés aux crânes ou aux vertèbres peut être réduit en supprimant ces os des matériels source. De plus, les paramètres suivants contribueront à la sécurité du produit :

Pour la gélatine produite à partir d'os de bovins (6), l'ensemble de paramètres suivants contribuera à l'innocuité du produit :

- l'origine géographique des animaux ;
- les crânes et les moelles épinières présents dans la matière première (7) doivent être éliminés ;
- il est également recommandé d'exclure les vertèbres, en fonction de l'origine géographique des animaux ;
- la méthode de fabrication actuellement préférée est l'hydrolyse alcaline.

Les fabricants doivent présenter une évaluation du risque.

Des systèmes tels que la certification ISO 9000 et l'HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point) doivent être mis en application pour la surveillance du procédé de production et de la délimitation des lots (définition du lot, séparation des lots, nettoyage entre les lots...).

Des procédures doivent être mises en place pour assurer la traçabilité des matières premières et l'audit des fournisseurs.

Pour la gélatine produite à partir de peaux de bovins, toute contamination croisée avec des matériels potentiellement infectieux doit être évitée.

CONCLUSION

L'estimation du risque associé à l'EST nécessite une prise en considération minutieuse de tous les paramètres cités et l'option prioritaire doit être d'éviter d'utiliser des matériels dérivés d'animaux dont la susceptibilité aux EST est établie (autrement que par épreuve expérimentale) dans les produits fabriqués par l'industrie pharmaceutique. L'acceptabilité d'un médicament contenant de tels matériels ou pouvant, suite à sa fabrication, en contenir dépendra d'un certain nombre de facteurs, parmi lesquels :

- les documents et les enregistrements attestant de l'origine des animaux ;
- la nature du tissu animal utilisé lors de la fabrication ;
- le(s) procédé(s) de production ;
- la voie d'administration ;
- la quantité de tissu utilisée dans les médicaments ;

- la posologie thérapeutique maximale (dose journalière et durée de traitement) ;
- l'utilisation prévue du produit.

Les fabricants de l'industrie pharmaceutique et les producteurs de produits d'origine animale sont responsables de la sélection et de la justification de mesures adéquates. L'état de la science et des technologies doit être pris en considération.

En dépit de cette ligne directrice, il est à souligner que les risques potentiels associés à un médicament donné devront être considérés individuellement à la lumière de circonstances spécifiques et des connaissances actuelles. Ces indications doivent également être utilisées lors de l'évaluation du rapport risque/bénéfice de produits individuels.

(1) décision de la Commission 2000/418/CE, JOCE no L 158, page 76, 30 juin 2000, modifiée par la décision de la Commission 2001/2/CE, JOCE no L 1, p. 21, 4 janvier 2001.

(2) décision de la Commission 96/239/CE du 27 mars 1996 sur les mesures d'urgence de protection contre l'ESB.

(3) Les études de référence n'ont pas dosé les tissus entre parenthèses, mais l'infectiosité relative est indiquée par d'autres données sur les encéphalopathies spongiformes. Les tissus non mentionnés peuvent être classés par analogie avec ceux qui le sont, en se basant sur leur composition.

(4) Aucune infectiosité transmise chez des rongeurs suite à l'inoculation intracérébrale du matériel (jusqu'à 5 mg).

(5) En particulier pour le crâne et les vertèbres, voir 3.2, deuxième alinéa, concernant la contamination croisée.

(6) La distribution future des ESB/EST ne peut être prévue. Le crâne et la moelle épinière doivent donc être retirés des matières premières de la gélatine dérivée d'os de bovins quelle que soit l'origine géographique des animaux utilisés.

(7) Sont ici considérés comme matière première, les os avant dégraissage.