

# Guide technique

pour l'élaboration et l'utilisation des  
monographies de  
**vaccins et médicaments  
immunologiques à usage  
vétérinaire**

Pharmacopée Européenne

**Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé**



Direction Européenne de la  
Qualité du Médicament & Soins de Santé

**Edition 2010**

© Conseil de l'Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France - 2010

La reproduction de ce fichier à des fins commerciales ou sa publication sur un site ouvert à la consultation publique est strictement interdite.

## TABLE DES MATIÈRES

1		
2		
3		
4	<b>1. OBJET DU GUIDE</b> .....	2
5	<b>2. STATUT ET PORTÉE DU GUIDE</b> .....	2
6	<b>3. INFORMATIONS D'ORDRE GÉNÉRAL</b> .....	2
7	3.1. EXIGENCES DE PHARMACOPÉE .....	2
8	3.2. MÉTHODES ALTERNATIVES .....	3
9	3.3. CHAPITRES GÉNÉRAUX ET MONOGRAPHIES GÉNÉRALES .....	4
10	3.4. MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES .....	5
11	3.5. COMMENT SONT ÉLABORÉS LES CHAPITRES ET MONOGRAPHIES	
12	D'IMMUNOSÉRUMS ET DE VACCINS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE .....	5
13	3.5.1. Inclusion de nouvelles monographies ou de nouveaux chapitres généraux de	
14	vaccins et d'immunosérums pour usage vétérinaire dans la Pharmacopée Européenne.....	5
15	3.5.2. Révision de monographies ou de chapitres généraux de vaccins et	
16	d'immunosérums pour usage vétérinaire .....	7
17	<b>4. CONTENU DES MONOGRAPHIES</b> .....	8
18	4.1. CONTENU DES MONOGRAPHIES DE VACCINS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE .....	8
19	4.1.1. Généralités .....	8
20	4.1.2. Sections des monographies.....	9
21	4.2. RAPPEL DES ÉLÉMENTS PRINCIPAUX DE LA MONOGRAPHIE GÉNÉRALE	
22	« IMMUNOSÉRUMS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE » .....	14
23	<b>5. RELATION ENTRE LES MONOGRAPHIES GÉNÉRALES/CHAPITRES</b>	
24	<b>GÉNÉRAUX ET LES MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES</b> .....	15
25	<b>6. TABLEAU RÉCAPITULATIF DU STATUT DES DIVERSES SECTIONS</b>	
26	<b>DES MONOGRAPHIES</b> .....	18
27		

# 1 Guide technique pour l'élaboration et l'utilisation des monographies de 2 vaccins et médicaments immunologiques à usage vétérinaire

## 3 1. OBJET DU GUIDE

4 Le présent document est destiné à guider les auteurs (et contributeurs) et les utilisateurs des  
5 monographies de la Pharmacopée Européenne relatives à des vaccins vétérinaires et autres  
6 médicaments immunologiques à usage vétérinaire. Il s'adresse à toutes les personnes  
7 concernées par la rédaction et l'utilisation de ces monographies, notamment :

- 8 1. le Groupe d'Experts No. 15V (Vaccins et sérums pour usage vétérinaire),
- 9 2. les organismes accordant les autorisations de mise sur le marché de vaccins et  
10 d'immunosérums à usage vétérinaire,
- 11 3. les Laboratoires Officiels de Contrôle des Médicaments (OMCL),
- 12 4. les fabricants de vaccins et d'immunosérums pour usage vétérinaire,
- 13 5. les laboratoires d'analyse publics et privés travaillant pour l'un des groupes  
14 susnommés,
- 15 6. le Secrétariat de la Pharmacopée Européenne et tout autre service concerné de la  
16 Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (DEQM).

## 17 2. STATUT ET PORTÉE DU GUIDE

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

## 22 3. INFORMATIONS D'ORDRE GÉNÉRAL

### 23 3.1. EXIGENCES DE PHARMACOPÉE

24 L'interprétation des monographies et des chapitres généraux de la Pharmacopée Européenne  
25 est régie par les *Prescriptions générales*. Ces prescriptions doivent être familières à tous les  
26 utilisateurs de la Pharmacopée Européenne. Les points principaux concernant les  
27 médicaments vétérinaires immunologiques figurent ci-après.

- 28 • Sauf indication contraire, les prescriptions figurant dans les monographies sont  
29 obligatoires ; les Prescriptions générales stipulent : « *Les chapitres généraux deviennent*  
30 *d'application obligatoire dès lors qu'une monographie y fait référence sauf si la référence*  
31 *est faite d'une manière qui indique que l'intention est de citer le texte à titre d'information*  
32 *» (Ph. Eur. 6<sup>e</sup> Edition).*
- 33 • En ce qui concerne la conformité aux monographies, les Prescriptions générales stipulent :  
34 « [Les articles faisant l'objet d'une monographie] *ne sont de qualité "Pharmacopée" que*  
35 *s'ils sont conformes à toutes les exigences décrites dans les monographies. Ceci*

1 *n'implique pas qu'il soit obligatoire pour un fabricant d'effectuer l'ensemble des essais de*  
2 *la monographie pour évaluer la conformité à la Pharmacopée avant libération d'un*  
3 *produit. Le fabricant peut également obtenir l'assurance que le produit est de qualité «*  
4 *Pharmacopée » à partir de données obtenues, par exemple, à partir des études de*  
5 *validation du procédé de fabrication et des contrôles en cours de production. La nécessité*  
6 *de satisfaire aux exigences de la Pharmacopée n'exclut donc pas la possibilité de recourir*  
7 *à la libération paramétrique dans certaines situations jugées appropriées par l'Autorité*  
8 *compétente » (Ph. Eur. 6<sup>e</sup> Edition).*

- 9 • Validation. En ce qui concerne la validation des méthodes de la Ph. Eur., les Prescriptions  
10 Générales stipulent : *« Les méthodes d'essai figurant dans les monographies et les*  
11 *chapitres généraux ont été validées selon la pratique scientifique d'usage et les*  
12 *recommandations usuelles sur la validation analytique. Sauf indication contraire dans la*  
13 *monographie ou le chapitre général, une validation de la méthode d'essai par l'analyste*  
14 *n'est pas nécessaire. »* Dans le contexte des vaccins pour usage vétérinaire, la pratique  
15 veut que les méthodes d'essai et leurs critères d'acceptation constituent un compromis  
16 entre les méthodes et spécifications approuvées au moment de l'élaboration de la  
17 monographie et les exigences minimales nécessaires pour permettre à un produit de  
18 satisfaire aux normes de la Pharmacopée Européenne. Une validation poussée, selon les  
19 recommandations en vigueur pour la validation analytique de ces méthodes nécessiterait  
20 l'utilisation d'un trop grand nombre d'animaux et contredirait l'approche « 3R ».

- 21 • Méthodes alternatives. Concernant le recours à des méthodes alternatives, les Prescriptions  
22 Générales indiquent :  
23 *« Les essais et dosages décrits sont les méthodes officielles à partir desquelles sont*  
24 *établies les normes de la Pharmacopée Européenne. D'autres méthodes d'analyse peuvent*  
25 *être utilisées à des fins de contrôle avec l'accord de l'Autorité compétente, à condition que*  
26 *les méthodes permettent de juger, sans équivoque, que les normes des monographies*  
27 *seraient satisfaites si les méthodes officielles étaient appliquées. En cas de doute ou de*  
28 *litige, seules font autorité les méthodes d'analyse de la Pharmacopée Européenne » (Ph.*  
29 *Eur. 6<sup>e</sup> Edition).*

- 30 • Dans la section 1.4 des Prescriptions Générales, des dispositions spéciales s'appliquent à la  
31 section **Choix de la souche vaccinale et Choix de la composition du vaccin** : *« La*  
32 *section Production d'une monographie peut définir les caractéristiques d'une souche*  
33 *vaccinale ou de la composition du vaccin. Sauf indication contraire, les méthodes d'essai*  
34 *décrites pour confirmer ces caractéristiques sont données à titre d'exemple de méthodes*  
35 *appropriées. Sous réserve de l'accord de l'Autorité compétente, d'autres méthodes peuvent*  
36 *être utilisées sans validation par rapport à la méthode présentée dans la monographie »*  
37 *(Ph. Eur. 6<sup>e</sup> Edition)*

### 38 3.2. MÉTHODES ALTERNATIVES

39 Les méthodes d'essai prescrites dans les monographies sont les méthodes de référence sur  
40 lesquelles se basent les normes de qualité. Comme indiqué précédemment, sous  
41 3.1. EXIGENCES DE PHARMACOPÉE, d'autres méthodes d'analyse peuvent être utilisées  
42 pour différentes raisons.

43 En premier lieu, les méthodes de la Pharmacopée ont été choisies pour une application à tous  
44 les produits concernés disponibles au moment de l'élaboration de la monographie. D'autres  
45 méthodes existantes peuvent être utilisées s'il est démontré par validation que la méthode

1 alternative est équivalente à la méthode officielle ou plus appropriée, conformément aux  
2 Prescriptions Générales. Ainsi, une méthode *in vitro* sera « plus appropriée » en termes de  
3 bien-être animal.

4 D'autre part, les méthodes ont été développées pour une application dans une diversité de  
5 laboratoires dotés d'équipements classiques, ce qui n'empêche pas l'utilisation de méthodes  
6 alternatives validées. Les monographies sont révisées périodiquement pour rester en phase  
7 avec les techniques avancées, mais dans l'attente de ces révisions, de nouvelles méthodes  
8 peuvent servir de méthodes alternatives si elles ont été validées et autorisées par les autorités  
9 compétentes.

10 Utilisation d'animaux : conformément aux dispositions de la *Convention européenne sur la*  
11 *protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins*  
12 *scientifiques (1986)* et la Directive Européenne sur ces mêmes principes, les essais décrits  
13 dans les monographies de la Pharmacopée Européenne doivent être réalisés de telle façon  
14 qu'ils utilisent le moins d'animaux possible tout en conservant un résultat significatif, et  
15 qu'ils réduisent au minimum toute douleur, souffrance, détresse ou nuisance durable. Les  
16 points limites plus précoces doivent être utilisés dans la mesure du possible pour tous les  
17 essais, même s'ils ne sont pas mentionnés dans une monographie spécifique. En effet, les  
18 monographies spécifiques ne font référence aux points limites précoces que lorsque des  
19 détails pratiques peuvent être donnés (voir les monographies générales *Vaccins pour usage*  
20 *vétérinaire* et *Immunosérums pour usage vétérinaire*).

### 21 3.3. CHAPITRES GÉNÉRAUX ET MONOGRAPHIES GÉNÉRALES

22 Certaines dénominations générales employées couramment dans les monographies de vaccins  
23 pour usage vétérinaire sont définies dans le chapitre général *Terminologie utilisée dans les*  
24 *monographies sur les vaccins (5.2.1)*.

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

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

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

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

#### 36 **Méthodes biologiques spécifiques aux produits vétérinaires**

- 37 • *Vaccins viraux aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de semence (2.6.24)*
- 38 • *Vaccins viraux vivants aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de produit*  
39 *final (2.6.25)*

40

## 1 Textes généraux spécifiques aux produits vétérinaires

- 2 • *Elevage de poulets exempts de microorganismes pathogènes spécifiés pour la production*  
3 *et le contrôle de qualité des vaccins (5.2.2)*
- 4 • *Cultures cellulaires utilisées pour la préparation de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4)*
- 5 • *Substances d'origine animale utilisées pour la préparation de vaccins à usage vétérinaire*  
6 *(5.2.5)*
- 7 • *Evaluation de l'innocuité des vaccins et immunosérums vétérinaires (5.2.6)*
- 8 • *Evaluation de l'efficacité des vaccins et immunosérums vétérinaires (5.2.7)*
- 9 • *Evaluation de l'innocuité de chaque lot des vaccins et immunosérums vétérinaires (5.2.9)*

10 Autres méthodes, non restreintes aux produits vétérinaires :

- 11 • *Stérilité (2.6.1),*
- 12 • *Mycoplasmes (2.6.7)*
- 13 • *Pyrogènes (2.6.8)*
- 14 • *Endotoxines bactériennes (2.6.14)*

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

17 Le chapitre général *Sécurité virale (5.1.7)* constitue une exception et ne s'applique pas aux  
18 médicaments vétérinaires immunologiques, ce sujet étant traité plus en détails dans les  
19 monographies ou les chapitres généraux susmentionnés.

## 20 3.4. MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES

21 Les monographies spécifiques relatives à des vaccins pour usage vétérinaire et à des  
22 immunosérums pour usage vétérinaire sont publiées dans la Pharmacopée Européenne par  
23 ordre alphabétique du titre en 2 sections distinctes intitulées « Vaccins pour usage  
24 vétérinaire » et « Immunosérums pour usage vétérinaire ».

## 25 3.5. COMMENT SONT ÉLABORÉS LES CHAPITRES ET 26 MONOGRAPHIES D'IMMUNOSÉRUMS ET DE VACCINS POUR USAGE 27 VÉTÉRINAIRE

### 28 3.5.1. INCLUSION DE NOUVELLES MONOGRAPHIES OU DE NOUVEAUX CHAPITRES 29 GÉNÉRAUX DE VACCINS ET D'IMMUNOSÉRUMS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE DANS 30 LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

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

- 32 • le président de la Commission Européenne de Pharmacopée,
- 33 • une délégation,

- 1 • le Groupe d'experts N°15V, par son président,
- 2 • le secrétariat de la DEQM, sur la base, par exemple, d'informations et de données fournies  
3 via le helpdesk par un fabricant ou par un utilisateur de la Pharmacopée Européenne.
- 4 La décision d'accepter ou de refuser la proposition revient à la Commission Européenne de  
5 Pharmacopée qui, si elle l'accepte, ajoute le point considéré au programme de travail du  
6 Groupe d'experts N° 15V (voir le RÈGLEMENT INTÉRIEUR DE LA COMMISSION  
7 EUROPÉENNE DE PHARMACOPÉE).
- 8 Une proposition d'addition d'une monographie de vaccin ou d'immunosérum pour usage  
9 vétérinaire au programme de travail du Groupe d'experts N°15V n'est acceptée que si le  
10 vaccin ou l'immunosérum est produit par plus d'un fabricant et enregistré dans au moins un  
11 état membre.
- 12 Les monographies de vaccins pour usage vétérinaire sont généralement élaborées pour une  
13 seule valence. Il n'est habituellement pas élaboré de monographies de vaccins combinés et ces  
14 derniers doivent satisfaire aux monographies spécifiques relatives à chaque valence présente  
15 dans le vaccin.
- 16 Etant donné qu'il est généralement tenu compte des normes (en matière d'innocuité et  
17 d'efficacité) observées sur les vaccins déjà présents sur le marché lors de l'élaboration d'une  
18 nouvelle monographie, il n'est pas nécessaire, en présence d'informations suffisantes pour  
19 démontrer que le produit est de qualité conforme à la pharmacopée, de soumettre à nouveau  
20 ces vaccins à des essais de conformité aux exigences de sections comme l'Innocuité et le  
21 Pouvoir immunogène une fois la monographie finalisée et publiée.
- 22 Une fois rédigée, la nouvelle monographie est soumise aux parties concernées pour une  
23 consultation par écrit avant l'enquête publique. Si nécessaire, la DEQM organise une audition  
24 à laquelle sont conviés tous les fabricants du vaccin considéré peuvent participer, faire part de  
25 leurs commentaires et exprimer directement leurs points de vue aux membres du Groupe 15V.  
26 A l'issue de cette période de consultation, la monographie est révisée et publiée dans  
27 *Pharmeuropa* pour enquête publique. Toutes les parties intéressées disposent de 3 mois pour  
28 transmettre leurs commentaires à leur Autorité Nationale de Pharmacopée (ANP) qui  
29 centralise tous les commentaires d'un même pays. Les ANP disposent ensuite de 2 mois pour  
30 envoyer les commentaires compilés au Secrétariat de la DEQM. Les fabricants situés hors  
31 Europe, les associations de l'industrie et les organisations paneuropéennes ont 3 mois pour  
32 transmettre leurs commentaires au Secrétariat de la DEQM via le Helpdesk de la DEQM. Le  
33 Secrétariat de la DEQM élabore un document consolidé à partir de tous les commentaires  
34 reçus.
- 35 Le temps écoulé entre la mise à disposition d'un premier projet aux fabricants et la fin de  
36 l'enquête publique est d'environ 1 an.
- 37 Le Groupe 15V étudie les commentaires consolidés lors de la réunion suivant la fin de la  
38 période de consultation.
- 39 Une fois ces commentaires étudiés, si aucune modification majeure du texte publié, ni aucune  
40 restriction au texte publié pour commentaires ne sont ajoutées, le texte final est proposé pour  
41 adoption lors de la session suivante de la Commission. En cas de modification majeure du

1 texte ou si des restrictions sont ajoutées, le texte est alors à nouveau publié dans *Pharmeuropa*  
2 pour enquête publique.

3 Si le texte est adopté, il est publié dans la Pharmacopée Européenne 6 mois après la session de  
4 la Commission et mis en application 6 mois plus tard.

5 Du fait du temps nécessaire à la réalisation de chacune des étapes, les parties intéressées  
6 disposent d'au moins 2 années à partir de la mise à disposition du premier projet jusqu'à la  
7 mise en application de la monographie. Au cours de cette période, toute étude entreprise ou  
8 toute étude de validation exigée peut être planifiée et réalisée en tenant compte du projet de  
9 texte disponible.

10 Si le texte n'est pas adopté, soit il est renvoyé au Groupe, soit il est décidé de ne pas publier  
11 de monographie spécifique sur ce produit particulier dans la Pharmacopée Européenne.

### 12 **3.5.2. RÉVISION DES MONOGRAPHIES ET DES CHAPITRES GÉNÉRAUX RELATIFS** 13 **AUX VACCINS ET IMMUNOSÉRUMS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE**

14 Peuvent proposer la révision d'un texte :

- 15 • le président de la Commission Européenne de Pharmacopée,
- 16 • une délégation,
- 17 • le Groupe 15V, par son président,
- 18 • le secrétariat de la DEQM, sur la base, par exemple, d'informations et de données fournies  
19 via le helpdesk par un fabricant ou par un utilisateur de la Pharmacopée Européenne.

20 Les demandes de révision sont renvoyées au Groupe d'experts N° 15V par la Commission  
21 Européenne de Pharmacopée (voir le RÈGLEMENT INTÉRIEUR DE LA COMMISSION  
22 EUROPÉENNE DE PHARMACOPÉE).

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

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

26 Une fois la monographie révisée, elle est publiée dans *Pharmeuropa* pour enquête publique. Il  
27 n'est généralement pas organisé d'auditions ou de consultation écrite pré-publication des  
28 parties intéressées pour les textes révisés, sauf si la révision est significative et nécessite une  
29 étape supplémentaire de consultation. Toutes les parties intéressées disposent de 3 mois pour  
30 transmettre leurs commentaires à leur ANP qui centralise tous les commentaires d'un même  
31 pays. Les ANP disposent ensuite de 2 mois pour envoyer les commentaires compilés au  
32 Secrétariat de la DEQM. Les fabricants situés hors Europe, les associations de l'industrie et  
33 les organisations paneuropéennes ont 3 mois pour transmettre leurs commentaires au  
34 Secrétariat de la DEQM via le Helpdesk de la DEQM. Le Secrétariat de la DEQM élabore un  
35 document consolidé à partir de tous les commentaires reçus.

36 Le Groupe 15V étudie les commentaires consolidés lors de la réunion suivant la fin de la  
37 période de consultation.

1 Une fois ces commentaires étudiés, si aucune modification majeure, ni aucune restriction ne  
2 sont ajoutées au texte publié pour commentaires, le texte est proposé pour adoption lors de la  
3 session suivante de la Commission. En cas de modification majeure du texte ou si des  
4 restrictions sont ajoutées, le texte est alors à nouveau publié dans *Pharmeuropa* pour enquête  
5 publique.

6 Si le texte révisé est adopté, il est publié dans la Pharmacopée Européenne 6 mois après la  
7 session de la Commission et mis en application 6 mois plus tard.

8 Du fait du temps nécessaire à la réalisation de chacune des étapes, les parties intéressées  
9 disposent d'au moins 2 années à partir de la mise à disposition du premier projet de révision  
10 de la monographie jusqu'à sa mise en application de la monographie révisée. Au cours de  
11 cette période, toute étude entreprise ou toute étude de validation exigée peut être planifiée et  
12 réalisée en tenant compte du projet de texte disponible.

13 Si le texte n'est pas adopté, soit il est renvoyé au Groupe pour une étude/révision  
14 supplémentaire, soit il reste en l'état et n'est pas révisé.

## 15 **4. CONTENU DES MONOGRAPHIES**

### 16 **4.1. CONTENU DES MONOGRAPHIES RELATIVES AUX VACCINS** 17 **POUR USAGE VÉTÉRINAIRE**

#### 18 **4.1.1. GÉNÉRALITÉS**

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

26 En conséquence, les exigences de la pharmacopée relatives aux vaccins et les essais à  
27 effectuer sont ceux décrits dans la Monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* et  
28 ceux décrits dans la monographie spécifique concernée, si elle existe.

29 Les monographies spécifiques doivent être utilisées et appliquées en tenant compte des  
30 explications, directions et exigences données dans tous les documents mentionnés sous la  
31 section 3.3 du présent guide, y compris les monographies générales. Il se peut que les  
32 monographies spécifiques répètent des exigences spécifiées ailleurs, mais ce n'est  
33 généralement pas le cas. Les utilisateurs des monographies doivent donc réaliser que, si un  
34 point d'ordre général de la monographie *Vaccins pour usage vétérinaire* figure dans une  
35 monographie spécifique mais pas dans une autre, ceci ne signifie pas que le point en question  
36 n'est pas applicable aux produits couverts par cette dernière monographie.

37 Les essais effectués sur les lots et les méthodes de titrage utilisés en routine sont supposés être  
38 validés par l'utilisateur, conformément aux procédures acceptées, comme celles, par exemple,  
39 indiquées dans le Guide Technique de la Pharmacopée.

40 Les termes « développement » et « essai de développement » utilisés dans ce guide font  
41 référence à des essais réalisés pour démontrer la conformité de la composition finale proposée  
42 du produit.

1  
2 Les indications suivantes visent à présenter le contexte et faciliter l'interprétation des  
3 monographies générales et spécifiques relatives aux vaccins vétérinaires.

#### 4 **4.1.2. SECTIONS DES MONOGRAPHIES**

##### 5 1. DÉFINITION

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

10 Dans les monographies spécifiques, le champ d'application est lié au contenu des sections  
11 Innocuité et Pouvoir immunogène de la monographie. Ainsi, s'il est fait mention d'une  
12 protection passive dans la définition, la section Pouvoir immunogène devra comprendre un  
13 essai démontrant que le vaccin est doté d'une telle capacité. Des vaccins autorisés contenant  
14 un ingrédient actif couvert par une monographie spécifique mais d'un type nouveau qui sort  
15 du champ d'application de la monographie existante, peuvent donner lieu à une révision de la  
16 monographie ou à l'élaboration d'une nouvelle monographie. Si un produit n'est pas couvert  
17 par le champ d'application d'une monographie spécifique, la monographie ne lui est pas  
18 applicable. Dans ce cas, seule s'applique la monographie générale *Vaccins pour usage*  
19 *vétérinaire*.

##### 20 2. PRODUCTION

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

32 Pour traiter ces points, les sections Production des monographies spécifiques et générales  
33 décrivent un ensemble d'exigences et d'informations relatives à des aspects particuliers du  
34 processus de fabrication qui permettent notamment de démontrer la régularité de la  
35 production et peuvent, par exemple, être liés aux matières premières, au processus même de  
36 fabrication et à sa validation, à son contrôle, aux essais en cours de production. Certains parmi  
37 ces sujets sont des éléments qui doivent être traités directement pour la préparation ou le  
38 contrôle de chaque lot (p.ex. des éléments liés à la méthode de production; certains détails  
39 concernant la conduite de l'essai d'inactivation). D'autres sont des éléments à traiter pendant  
40 le développement du produit immunologique.

41 La section comporte différentes sous-sections et les éléments abordés dans chacune des sous-  
42 sections de la section Production doivent être traités par le fabricant mais, du fait de la nature  
43 consultative de cette section, le fabricant peut les traiter en utilisant une méthode différente de

1 celle décrite dans la monographie. Ceci dit, les essais de développement et les essais effectués  
2 sur le lot doivent être menés de manière à garantir que le produit et chaque lot sur le marché  
3 sont de qualité conforme à la pharmacopée. (Voir aussi les commentaires ci-après concernant  
4 les Essais effectués sur chaque lot et l'essai Activité).

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

#### 6 *2.1. PRÉPARATION DU VACCIN*

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

- 10 • le substrat de production,
- 11 • les milieux utilisés pour la préparation des lots de semence et pour la production,
- 12 • les lots de semence ainsi que la multiplication et les contrôles les concernant (origine,  
13 identification, pureté ou agents étrangers),
- 14 • le processus d'inactivation (cinétique d'inactivation, agents d'inactivation, essais des virus  
15 ou bactéries vivants résiduels, détoxification).

16 En ce qui concerne le contrôle de l'inactivation, un premier essai doit être effectué sur  
17 l'antigène en vrac immédiatement après l'étape d'inactivation (voir section 2-1-4-5 de la  
18 monographie générale). Un deuxième essai doit être effectué par le fabricant à la dernière  
19 étape du procédé de fabrication si l'essai est de sensibilité suffisante (sur le produit final ou  
20 avant, comme indiqué dans la section 2-3-1 de la monographie générale).

21 La **monographie spécifique** peut fournir des détails supplémentaires comme :

- 22 • le procédé de production : culture séparée des différentes souches de vaccin, possibilité  
23 d'utiliser des parties de l'antigène, d'ajouter un adjuvant...
- 24 • la qualité du substrat, en référence aux chapitres *Cultures cellulaires utilisées pour la*  
25 *préparation de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4.)*, *Elevages de poulets exempts de*  
26 *microorganismes pathogènes spécifiés pour la production et le contrôle de qualité des*  
27 *vaccins (5.2.2.)* ...
- 28 • les contrôles à effectuer sur les lots de semence (c.-à-d., *pour les vaccins aviaires, renvoi*  
29 *aux essais des agents étrangers dans les lots de semence (2.6.24)*),
- 30 • la méthode de contrôle des virus/bactéries vivants résiduels et/ou de détoxification de la  
31 récolte d'antigènes.

#### 32 *2.2. CHOIX DE LA COMPOSITION VACCINALE ET CHOIX DE LA SOUCHE* 33 *VACCINALE*

34 Cette sous-section fait référence aux essais d'innocuité et d'efficacité à effectuer pendant le  
35 développement d'un vaccin, comme décrit dans les chapitres 5.2.6. et 5.2.7. Ces essais sont  
36 habituellement réalisés une fois dans la vie d'un vaccin. Sauf indication contraire, les  
37 méthodes d'essai données pour la vérification de ces caractéristiques, et les limites  
38 d'acceptation le cas échéant, sont fournies à titre d'information comme des exemples de  
39 méthodes appropriées et des limites associées appropriées. Néanmoins, les essais de  
40 développement doivent être effectués de manière à garantir que le produit est de qualité  
41 conforme à la pharmacopée. De plus amples explications sur les interactions entre les  
42 différents textes publiés dans la Pharmacopée Européenne pour établir l'efficacité des vaccins  
43 sont fournies ci-après (voir section 5. RELATION ENTRE LES MONOGRAPHIES  
44 GÉNÉRALES/ CHAPITRES GÉNÉRAUX ET LES MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES  
45 dans le présent guide).

1 Dans cette sous-section de la **monographie générale**, des orientations sont données pour un  
2 certains nombre de domaines, comme :

- 3 • les voies et méthodes d'administration et les catégories d'animaux pertinentes pour  
4 effectuer les essais de développement,
- 5 • l'utilisation de conservateurs antimicrobiens,
- 6 • les exigences de stabilité – il est mentionné qu'il doit être fourni les résultats des  
7 déterminations soit du titre en virus, soit du nombre de bactéries, soit de l'activité,  
8 effectuées à intervalles réguliers, jusqu'à 3 mois au-delà de la date de péremption, ainsi  
9 que les résultats de mesures de la teneur en humidité, d'essais sur les adjuvants, d'essais  
10 chimiques, dans les cas appropriés (mais pas nécessairement à la même fréquence). Il  
11 convient de noter que, bien que les lots de produit sont supposés être conformes à toutes  
12 les exigences de la section *Lots effectués sur chaque lot* jusqu'à leur date de péremption,  
13 dans le cas de certaines exigences, comme celles liées à l'inactivation, aux agents étrangers  
14 ou à la stérilité, ceci n'implique pas que les études de stabilité comprennent des contrôles  
15 répétés jusqu'à la date de péremption.

16 Les **monographies spécifiques** comprennent des informations sur la conduite des essais de  
17 développement d'innocuité et d'efficacité :

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

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

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

38

### 39 *2.3. ESSAIS DU FABRICANT*

40 Cette sous-section est consacrée aux essais pouvant être effectués par le fabricant (ou  
41 d'autres) dans le cadre des essais visant à démontrer que chaque lot est de qualité conforme à  
42 la pharmacopée. Ces essais sont conçus pour fournir une partie de la garantie que le lot serait  
43 conforme aux exigences de la pharmacopée définies par les essais figurant dans la section  
44 **ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT**. Cette section contient une variété de types  
45 d'essais, selon la nature du produit. Par exemple, dans les monographies spécifiques de

1 vaccins inactivés, il sera probablement fait référence à un essai d'inactivation à effectuer en  
2 plus de l'essai d'inactivation effectué sous Production. Les monographies de vaccins  
3 bactériens peuvent décrire un essai de la teneur en endotoxines.

4 Certains des essais décrits sont des essais en cours de production qui ne peuvent être réalisés  
5 qu'avant la formulation finale (p.ex. la vérification de la teneur d'antigènes clés dans le vrac)  
6 et s'ajoutent aux essais pouvant être effectués par un analyste indépendant. D'autres essais  
7 figurent dans cette section car le fabricant peut être en mesure d'effectuer un essai plus  
8 approprié, pour une raison ou une autre, que l'essai effectué par un analyste indépendant ;  
9 l'essai des organismes vivants résiduels dans le mélange d'antigènes en vrac avant addition de  
10 l'adjuvant (plutôt qu'un essai sur le produit final) et l'essai d'activité effectué sur chaque lot  
11 (plutôt que l'essai d'Activité – voir ci-après) en sont deux exemples. Pour des raisons  
12 pratiques, un fabricant peut choisir d'effectuer un essai en amont plutôt que sur le produit  
13 final, même si l'essai est prescrit dans la section ESSAIS EFFECTUES SUR CHAQUE LOT,  
14 sous réserve que l'essai ainsi réalisé apporte une garantie égale ou supérieure de la qualité  
15 « Pharmacopée » du lot de produit final. Cette section de la monographie générale explique  
16 également que l'essai ou le titrage d'activité effectué sur chaque lot est supposé être effectué  
17 sur chaque lot plutôt que l'essai décrit sous Activité.

18 Dans la **monographie générale**, la section Essais du fabricant contient diverses informations,  
19 comme le fait que le fabricant n'est pas tenu d'effectuer l'essai d'innocuité sur chaque lot et la  
20 nécessité de satisfaire aux dispositions de la *Convention européenne sur la protection des*  
21 *animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques*. Enfin,  
22 cette section contient des informations sur les essais qui doivent être effectués en routine et  
23 sont applicables à une grande gamme de vaccins (comme les essais physiques, les essais  
24 chimiques, l'essai du pH et de la teneur en eau).

25 La section Essais du fabricant des **monographies spécifiques** regroupe les essais spécifiques  
26 au produit. Elle ne donne en général pas de limite chiffrée, car le fabricant doit établir ces  
27 limites sur la base des valeurs observées à partir de lots de vaccin dont l'innocuité et/ou  
28 l'efficacité ont été démontrées. Les essais les plus couramment indiqués dans les  
29 **monographies spécifiques** sont, par exemple :

- 30 • Teneur en antigène : dans les limites qui ont été démontrées aptes à permettre la  
31 préparation de vaccins satisfaisants
- 32 • Endotoxines bactériennes : la quantité maximale acceptable est celle obtenue sur un lot de  
33 vaccin qui a été démontré satisfaisant lors des essais d'innocuité
- 34 • Activité du lot : un essai autre que l'essai Activité, pouvant être effectué par le fabricant en  
35 contrôle de routine pour la libération des lots (voir ci-après pour plus de détails).

36 Comme pour les autres éléments de la section Production, le fabricant n'est pas tenu de  
37 contrôler les lots d'antigène et/ou le produit final en utilisant les essais décrits dans cette  
38 section. Cependant, les essais proposés dans la sous-section Essais du fabricant sont fournis à  
39 titre d'exemples d'essais pouvant être intégrés à un régime de contrôle de sensibilité  
40 appropriée pour démontrer que chaque lot de produit est de qualité conforme à la  
41 pharmacopée. Quel que soit le système de contrôle adopté par le fabricant pour chaque lot  
42 d'antigène et/ou le produit final, il doit être conçu de manière à fournir le niveau exigé de  
43 garantie de la conformité de chaque lot.

44 **Activité du lot.** Cette sous-section de la monographie générale explique que l'essai décrit  
45 sous Activité n'est habituellement pas approprié pour le contrôle de routine des lots. Un essai

1 alternatif peut donc être effectué par le fabricant pour le contrôle de routine relatif à la  
2 libération des lots. Cet essai doit apporter l'assurance que le lot satisferait aux exigences de  
3 l'essai Activité s'il lui était appliqué.

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

7 • au cours des études de développement, le titre viral ou le nombre de bactéries minimum  
8 acceptable doit être établi, sur la base des déterminations effectuées sur le(s) lot(s) de  
9 vaccin ayant servi à l'essai Activité ou à d'autres études d'efficacité,

10 • la perte observée pendant des études de stabilité doivent s'ajouter à cette valeur pour  
11 garantir que la teneur ne sera pas inférieure au titre/décompte minimum acceptable à la  
12 date de péremption,

13 • il doit alors être démontré que chaque lot contient, à la libération, au minimum ce  
14 titre/décompte calculé.

15 Pour les vaccins inactivés, un essai d'activité approprié effectué sur chaque lot est supposé  
16 être développé pour utilisation de routine, en remplacement de l'essai Activité. Les critères  
17 d'acceptation doivent être établis par corrélation avec les résultats obtenus sur un lot  
18 démontré satisfaisant dans l'essai Activité. Dans la plupart des monographies spécifiques de  
19 vaccins inactivés, un exemple d'essai d'activité effectué sur chaque lot est fourni. Il s'agit  
20 généralement d'un essai sur animaux de laboratoire décrit en détails. Dans certains cas, il  
21 comprend des suggestions d'approches alternatives, p.ex. différents types d'animaux, nombre  
22 et quantité différents des doses administrées et intervalle de jours différent entre la  
23 vaccination et le prélèvement d'échantillons sanguins ou l'utilisation d'une méthode d'essai  
24 *in vitro*. Dans tous les cas, les essais sont fournis à titre d'exemples du type d'essai pouvant  
25 être effectué ; comme il est expliqué sous 3.1 EXIGENCES DE PHARMACOPEE dans le  
26 présent guide, ces exemples ne sont pas *per se* validés. Le fabricant doit développer un essai  
27 approprié pour une utilisation pour la libération des lots. La méthode doit être précisément  
28 spécifiée avec, par exemple, un régime fixé de dosage et un intervalle fixe entre la vaccination  
29 et le prélèvement des échantillons. Une étude de validation indépendante, liée à une étude de  
30 l'efficacité, est effectuée pour démontrer que la méthode et les critères d'acceptation proposés  
31 sont appropriés. Elle doit garantir que chaque lot qui satisfait à l'essai d'activité du lot  
32 satisferait également à l'essai Activité spécifié dans la monographie ou, en l'absence de  
33 monographie spécifique, qu'il est d'efficacité acceptable. L'essai doit permettre de déceler les  
34 lots de vaccins sous-potents.

### 35 3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

36 Cette section, dans la **monographie générale**, comprend des éléments d'explication ou de  
37 qualification des essais du formaldéhyde libre, du phénol, d'identification, de stérilité, des  
38 mycoplasmes, des agents étrangers, d'innocuité et d'activité. D'importantes informations  
39 d'ordre général qui doivent être prises en considération pour conduire l'essai d'innocuité du  
40 lot et le type d'animaux à utiliser figurent également dans cette section. Il convient également  
41 de prendre acte des explications et exigences spécifiées dans le chapitre général 5.2.9.

42 Dans les **monographies spécifiques**, cette section comprend les essais et exigences auxquels  
43 tous les lots de produit doivent satisfaire jusqu'à leur date de péremption. En conséquence,

1 tout lot sur le marché, s'il est testé par un analyste indépendant, doit être conforme à ces  
2 exigences.

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

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

#### 16 4. CONSERVATION

17 Des exigences générales sont données dans la monographie générale *Vaccins pour usage*  
18 *vétérinaire (0062)*. Il n'est inclus de section *Conservation* dans une monographie individuelle  
19 qu'en cas de conservation spécifique. Sauf indication contraire dans une monographie  
20 spécifique, la conservation des vaccins est supposée conforme à celle décrite dans la  
21 monographie générale. Si d'autres conditions de conservation que celles décrites dans la  
22 monographie générale s'appliquent, elles sont précisées dans la monographie spécifique.

#### 23 5. ÉTIQUETAGE

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

29 Le statut de la section *Étiquetage* est défini dans les *Prescriptions générales* : *D'une manière*  
30 *générale, l'étiquetage des médicaments est régi par des accords internationaux et des*  
31 *règlements supranationaux ou nationaux. Les indications données sous Étiquetage ne*  
32 *constituent donc pas une liste exhaustive et, par ailleurs, seules sont obligatoires, aux fins de*  
33 *la Pharmacopée, les indications d'étiquetage nécessaires pour démontrer la conformité ou*  
34 *non conformité à la monographie. Toute autre information est donnée à titre de*  
35 *recommandation. Lorsque le terme « étiquette » est employé dans la Pharmacopée, les*  
36 *indications peuvent figurer sur le récipient, l'emballage, une notice qui accompagne*  
37 *l'emballage ou un certificat d'analyse qui accompagne le produit, selon la décision de*  
38 *l'Autorité compétente.*

#### 39 4.2. RAPPEL DES ÉLÉMENTS PRINCIPAUX DE LA MONOGRAPHIE 40 GÉNÉRALE « IMMUNOSÉRUMS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE »

41 La monographie générale *Immunosérums pour usage vétérinaire (0030)* présente, de façon  
42 générale mais détaillée, les exigences et les points devant être pris en considération par les

1 fabricants dans la préparation et le contrôle des lots de tous les immunosérums. Contrairement  
2 aux vaccins vétérinaires, la grande partie des exigences, y compris les essais à effectuer sur  
3 les lots de produit, figure dans la monographie générale et les monographies spécifiques sont  
4 peu nombreuses et contiennent une quantité limitée d'informations supplémentaires. Bien  
5 que leurs contenus soient différents, les informations présentées dans les sections Définition,  
6 Conservation et Étiquetage peuvent être interprétées de manière similaire aux textes  
7 équivalents de la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)*.

8  
9 Les exigences de pharmacopée relatives aux immunosérums et les essais à effectuer sont ceux  
10 décrits dans la Monographie générale *Immunosérums pour usage vétérinaire (0030)* et ceux  
11 décrits dans la monographie spécifique concernée, si elle existe.

12 La section PRODUCTION décrit des exigences et des informations spécifiques concernant  
13 les points à traiter pour la production d'immunosérums. Ces points comprennent la sélection  
14 de l'animal source ainsi que le suivi et les contrôles sur ces animaux de l'absence d'agents  
15 étrangers, leur immunisation et la préparation du produit final.

16 Des informations générales sur les essais de développement Innocuité et Efficacité qui  
17 doivent être effectués pour démontrer la conformité de la composition du produit figurent  
18 dans les chapitres généraux *Evaluation de l'innocuité des vaccins et immunosérums*  
19 *vétérinaires (5.2.6)* et *Evaluation de l'efficacité des vaccins et immunosérums vétérinaires*  
20 *(5.2.7)* et certaines autres informations, moins nombreuses, se trouvent dans les monographies  
21 spécifiques, comme les exigences minimales des essais d'activité.

## 22 **5. RELATION ENTRE LES MONOGRAPHIES GÉNÉRALES ET** 23 **LES CHAPITRES ET MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES**

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

31 Les monographies générales prescrivent des exigences essentielles, qui complètent et  
32 élargissent les exigences contenues dans les monographies relatives à des produits spécifiques  
33 (vaccins/immunosérums). Les monographies générales contiennent des informations sur la  
34 manière d'interpréter les exigences auxquelles il est fait référence dans les monographies  
35 spécifiques. Les auteurs et utilisateurs des monographies spécifiques doivent être familiers du  
36 contenu des monographies générales concernées pour pouvoir utiliser correctement les  
37 monographies spécifiques.

38 Les exigences fournies dans les monographies générales ne sont généralement pas répétées  
39 dans les monographies spécifiques, c'est-à-dire qu'il n'est pas fait référence à la monographie  
40 générale dans les monographies spécifiques de vaccins/immunosérums, sauf si cela permet de  
41 lever une ambiguïté.

42 Comme indiqué précédemment, les exigences contenues dans d'autres chapitres généraux,  
43 comme les exigences relatives aux cultures cellulaires, peuvent être rappelées par l'inclusion  
44 d'un renvoi dans une monographie. Les informations générales relatives aux essais de

1 développement Innocuité et Efficacité, qui doivent être effectués pour démontrer la  
2 conformité de la composition du produit, figurent dans les chapitres généraux *Evaluation de*  
3 *l'innocuité des vaccins et immunosérums vétérinaires (5.2.6)* et *Evaluation de l'efficacité des*  
4 *vaccins et immunosérums vétérinaires (5.2.7)*. Dans certains cas, les dispositions prévues par  
5 d'autres monographies générales sont également applicables, comme celles de la monographie  
6 *Produits comportant un risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes*  
7 *animales (1483)*.

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

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

12 La section de la monographie générale intitulée *Choix de la composition vaccinale et choix de*  
13 *la souche vaccinale* est liée à la section « Choix de la composition vaccinale » dans les  
14 monographies spécifiques de vaccins inactivés et la section équivalente « Choix de la souche  
15 vaccinale » dans les monographies de vaccins vivants.

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

- 17 • des notes explicatives sur les exigences générales relatives à la conduite des études de  
18 développement,
- 19 • les termes utilisés et la relation entre les essais Pouvoir immunogène et Activité décrits  
20 dans les monographies spécifiques,
- 21 • un renvoi aux exigences générales concernant l'efficacité incluses dans le chapitre 5.2.7.

22  
23 Dans la plupart des **monographies spécifiques**, cette section comporte une référence générale  
24 à la nécessité de respecter les exigences du chapitre *Evaluation de l'efficacité des vaccins et*  
25 *immunosérums vétérinaires (5.2.7)*. En outre, de nombreuses monographies détaillent le(s)  
26 essai(s) du Pouvoir immunogène qui doivent être effectués dans le cadre des travaux entrepris  
27 pour contrôler le produit et démontrer son efficacité, en cours de développement,  
28 conformément aux exigences du chapitre 5.2.7. Ces essais du Pouvoir immunogène  
29 comportent des exigences spécifiques qui reflètent des paramètres dont l'évaluation est jugée  
30 importante et les résultats attendus des études de l'efficacité des produits du type considéré.

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

- 33 • l'efficacité du vaccin doit être étudiée conformément aux exigences du chapitre 5.2.7.
- 34 • un essai du Pouvoir immunogène est exigé dans le cadre des études visant à établir  
35 l'efficacité du vaccin.
- 36 • la méthode d'essai indiquée pour étudier le pouvoir immunogène du vaccin et démontrer, le  
37 cas échéant, sa conformité à des limites d'acceptation spécifiées, est fournie à titre  
38 d'information, comme exemple de méthode et de limites associées appropriées. Sous  
39 réserve de l'approbation de l'Autorité compétente, d'autres méthodes d'essai peuvent être

1 utilisées sans validation par rapport à la méthode présentée dans la monographie (voir les  
2 *Prescriptions générales* 1.4). Les critères d'acceptation des essais donnés en exemple dans  
3 les monographies indiquent les normes minimales de pharmacopée que les résultats de  
4 méthodes d'essai alternatives sont supposés atteindre pour les produits couverts par le  
5 champ d'application de la monographie spécifique considérée.

- 6 • pour satisfaire aux obligations juridiques, tout lot de produit sur le marché doit être  
7 conforme aux exigences de l'essai Activité dans la section *Essais effectués sur chaque lot*  
8 de la monographie spécifique, s'il lui est appliqué.  
9

**TABLEAU RECAPITULATIF DU STATUT DES DIVERSES SECTIONS DES  
MONOGRAPHIES**

<b>Section</b>	<b>Statut</b>
1. DÉFINITION	Définit le champ d'application de la monographie.
2. PRODUCTION	
2.1. Préparation du vaccin	Obligatoire
2.2. Choix de la composition vaccinale	
Il doit être démontré que le vaccin est satisfaisant en ce qui concerne son innocuité (5.2.6) et son efficacité (5.2.7)	La réalisation des essais destinés à établir l'innocuité et l'efficacité, conformément aux chapitres 5.2.6 et 5.2.7 est obligatoire, mais les essais décrits dans les monographies individuelles sont donnés à titre d'exemples de méthodes appropriées.
2.2.1. Innocuité Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration recommandées	Obligatoire
Essai d'innocuité détaillé	Conseillé : la description des essais est donnée comme exemple d'une méthode appropriée. Si l'essai est effectué comme décrit, il sera acceptable pour les autorités compétentes des Etats membres de la Ph. Eur.
2.2.2. Retour à la virulence	Conseillé : si l'essai est effectué comme décrit, il sera acceptable pour les autorités compétentes des Etats membres de la Ph. Eur.
2.2.3. Pouvoir immunogène Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration recommandées/pour chacune des espèces, catégories...	Obligatoire
Essai détaillé du Pouvoir immunogène	Conseillé : la description de l'essai est donnée comme exemple d'une méthode appropriée. Si l'essai est effectué comme décrit, il sera acceptable pour les autorités compétentes des Etats membres de la Ph. Eur.  Si le pouvoir immunogène doit être démontré pour différentes voies/espèces/catégories, une méthode alternative (sérologie, par exemple) peut être appliquée après la démonstration initiale de la conformité à l'essai donné, sous réserve de l'agrément de l'Autorité compétente.
Conservateurs antimicrobiens	Obligatoire
Stabilité	Obligatoire
2.3. Essais du fabricant (vaccins inactivés)	La vérification des paramètres listés est obligatoire. Les méthodes sont données comme exemples de méthodes appropriées.
Bactérie/virus vivant(e) résiduel(le) et/ou essai de détoxication	La vérification de l'inactivation est obligatoire.
Activité du lot	La vérification de l'activité est obligatoire. Le modèle proposé est fourni à titre d'exemple de méthode satisfaisante. Une validation par le fabricant est nécessaire pour le produit considéré. L'essai utilisé doit permettre de déceler les vaccins sous-potents.
Endotoxines bactériennes (vaccins bactériens)	Obligatoire
3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT	Obligatoire. S'applique jusqu'à la date de péremption. Les essais ne sont pas nécessairement effectués sur chaque lot pour la libération des lots.
3.1. Identification	Doit être conforme, si testé ; un essai alternatif peut être utilisé.
3.2. Formaldéhyde/Phénol	Doit être conforme, si testé.

3.3. Stérilité/Contamination bactérienne et fongique	Doit être conforme, si testé, par exemple une libération paramétrique peut être appliquée.
3.4. Agents étrangers (vaccins viraux)	Doit être conforme, si testé.
3.5. Mycoplasmes	Doit être conforme, si testé.
3.6. Innocuité	Doit être conforme, si testé ; l'application de routine de cet essai peut ne pas être exigée pour la libération des lots (voir monographie générale).
3.7. Inactivation - Bactérie/virus vivant(e) résiduel(le) (vaccins inactivés) Titre en virus/Bactéries vivantes (vaccins vivants)	Doit être conforme, si testé – peut être testé en amont.
3.8. Activité	Doit être conforme, si testé. L'essai détaillé est donné à titre d'exemple de méthode appropriée. La méthode utilisée peut être la méthode développée par le fabricant au cours du développement du vaccin, sous réserve de l'agrément de l'Autorité compétente (voir 2.4.3).
4. CONSERVATION	Conseillé ; les conditions de conservation pour chaque produit sont décidées lors de l'enregistrement.
5. ÉTIQUETAGE	Les éléments nécessaires pour l'utilisation de la monographie sont obligatoires, les autres sont conseillés. Les exigences d'étiquetage sont décidées lors de l'enregistrement.

- 1 Le tableau résume le statut des diverses sections, mais pour des détails complets, les
- 2 différentes sections du présent guide doivent être consultées.