

Nouvelle approche de la Pharmacopée Européenne en matière de contrôle des agents étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires (MIV) à partir du 1^{er} juillet 2020

Ce qui change, et pourquoi

La Commission européenne de Pharmacopée a décidé des mesures suivantes en juin 2019 :

- la révision des monographies générales *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* et *Immunosérums pour usage vétérinaire (0030)*, des chapitres généraux 5.2.5 *Gestion des agents étrangers dans les MIV* et 5.2.4 *Cultures cellulaires pour la production de vaccins pour usage vétérinaire*, et d'une quarantaine de monographies spécifiques de vaccins¹ ;
- l'ajout d'un nouveau chapitre (2.6.37) *Principes de détection des virus étrangers dans les MIV au moyen de méthodes de culture* ;
- et la suppression des chapitres 2.6.24 *Vaccins viraux aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de semence* et 2.6.25. *Vaccins viraux vivants aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de produit final*.

Ces changements sont entrés en vigueur le 1^{er} juillet 2020.

Les modifications apportées ont pour but de mettre en place, dans la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), une approche harmonisée de la gestion de la présence d'agents étrangers dans les MIV. Cette démarche s'inscrit dans le contexte plus large de l'évolution des pratiques de fabrication dans l'industrie des vaccins vétérinaires et témoigne de l'utilisation par les fabricants de technologies plus récentes qui ont conduit à une approche des questions de qualité des vaccins fondée sur la gestion des risques. Elle reflète également les changements apportés aux notes explicatives de l'UE sur la gestion des MIV — notamment le guideline de l'EMA sur les exigences relatives à la production et au contrôle des MIV (EMA/CVMP/IWP/206555/2010- Rev.1), et s'en inspire.

Avant cette révision, les informations relatives à la gestion du risque posé par les agents étrangers étaient disséminées dans plusieurs chapitres et monographies générales ou spécifiques, et exigeaient une approche prescriptive axée sur les matières premières et sur de nombreux essais sur le produit final, avec une approche de la gestion des risques limitée à la manipulation des substances d'origine animale, dans le Chapitre 5.2.5. *Substances d'origine animale utilisées pour la préparation de MIV*. Les niveaux d'information variaient également en fonction des types de produits (produits destinés aux oiseaux ou aux mammifères, par

¹ Concerne les monographies : 50213, 1177, 1955, 1176, 649, 1956, 1206, 2461, 696, 450, 65, 1938, 964, 251, 1943, 589, 449, 448, 745, 1068, 2326, 1102, 587, 442, 1315, 588, 2038, 1951, 1392, 1954, 1953, 870, 965, 2325, 1202, 744, 960, 959

exemple). À l'occasion de cette révision, toutes les exigences existantes ont été rassemblées, réorganisées et harmonisées, offrant ainsi une plus grande clarté aux utilisateurs.

La révision étend cette approche à toutes les matières d'origine animale (y compris les semences primaires et les substrats) et à l'ensemble du procédé de production, permettant ainsi une approche plus ciblée de la gestion des agents étrangers, basée sur l'identification et l'évaluation des risques. Le risque de contamination par des agents étrangers est évalué tout au long du procédé de production, ce qui permet d'identifier les risques et de procéder à des essais ciblés. Les fabricants peuvent désormais élaborer une stratégie de gestion des risques cohérente pour l'ensemble du procédé de production en faisant appel à des méthodes d'essai adaptées à l'objectif visé. Le nombre total d'essais effectués en cours de production et sur le produit final peut ainsi être réduit grâce à un processus de réduction des risques (via l'approvisionnement en matières premières, des normes de fabrication, par exemple) et d'identification des risques, qui permet de cibler les essais sur les éléments présentant un risque au moyen d'essais adaptés. Cette approche, ainsi que l'adoption de nouvelles technologies d'essais, comme la PCR, entraînera une réduction du nombre d'animaux utilisés pour les essais de routine. Dans l'ensemble, ces changements devraient se traduire par des produits de pointe plus sûrs offrant des avantages en termes de coûts pour les fabricants.

Chapitre 5.2.5 Gestion des agents étrangers dans les MIV

Étant donné que le chapitre 5.2.5 (précédemment intitulé « *Substances d'origine animale utilisées pour la préparation de MIV* ») comprenait déjà une démarche d'identification et d'évaluation des risques pour les substances d'origine animale, il a servi de base pour l'extension de cette approche à la gestion des agents étrangers non seulement dans les substances d'origine animale, mais aussi dans toutes les matières premières (notamment les semences et les substrats), tout au long du procédé de production et dans le produit final. Le chapitre porte uniquement sur les agents vivants répliatifs.

La section sur les mesures de contrôle a été révisée et comprend trois parties.

La **Partie 1** traite des matières premières, notamment des semences, des substrats et des substances, et résume par ailleurs les exigences relatives aux animaux donneurs utilisés pour la production de MIV. En ce qui concerne les risques liés à la source et à l'origine des matières, il est admis que le risque de maladie peut être mieux évalué au niveau d'une région plutôt qu'au sein des frontières d'un pays et, par conséquent, le terme « pays d'origine » a été remplacé par « région ou pays d'origine ».

La **Partie 2** se concentre sur le procédé de production et comprend des informations qui se trouvaient auparavant dans la monographie 0062.

La **Partie 3** est une nouvelle section relative aux méthodes de détection des agents étrangers. Elle propose une utilisation accrue des nouvelles technologies, en particulier des méthodes *in vitro* (techniques d'amplification d'acides nucléiques, par exemple), le cas échéant. Elle fournit également des informations sur les essais et sur les exigences relatives aux méthodes décrites.

Ce chapitre révisé comprend également **deux annexes**.

L'**Annexe I** rassemble en un même document des listes spécifiques d'agents étrangers à rechercher dans les vaccins destinés aux mammifères, aux poissons et aux oiseaux. Ces listes comprennent également les agents étrangers rencontrés chez les rongeurs car des

matières issues de ces espèces peuvent être utilisées pour la production des MIV. Toutes les exigences relatives aux mammifères et aux poissons n'étaient auparavant disponibles que dans le guideline de l'EMA sur les exigences relatives à la production et au contrôle des MIV (EMA/CVMP/IWP/206555/2010 Rev.1). Ces listes, basées sur les connaissances actuelles, sont données à titre indicatif ; elles ne sont pas exhaustives. Toutes les listes ont été mises à jour avant publication et il a été convenu que la Ph. Eur. servira de référence unique. Les listes seront révisées régulièrement pour s'assurer qu'elles reflètent l'évolution des agents pathogènes.

L'**Annexe II** illustre la nouvelle approche ciblée et présente un exemple d'arbre de décision en matière d'essais ciblés. Les arguments à l'appui d'une décision de ne pas effectuer d'essai pour un agent étranger particulier doivent être soumis à l'autorité compétente, seule habilitée à décider de la pertinence d'un cas particulier.

Le chapitre contient également des exigences tirées d'autres chapitres et monographies (0030, 0062, 5.2.4) et supprimées de leur emplacement d'origine pour éviter les doublons et les divergences.

Monographie 0062 Vaccins pour usage vétérinaire

L'approche générale a été révisée afin de la rendre moins prescriptive et de l'assortir d'une approche ciblée plus souple faisant appel à des méthodes adaptées à l'objectif visé pour établir la qualité des vaccins vétérinaires. La monographie 0062 ne contient plus la description détaillée des méthodes d'essai des agents étrangers dans les lots de semence virale, notamment de l'expansion et de la préparation des semences virales pour les essais ; ces informations ont fait place à des recommandations plus générales, désormais décrites au chapitre 5.2.5 et destinées à améliorer l'adéquation et à accroître la flexibilité. L'utilisation des méthodes d'essai décrites précédemment (toujours disponibles dans les archives de la Ph. Eur.) n'est pas exclue, sous réserve que soient respectés les principes décrits dans les exigences actualisées.

Le cas échéant, les informations ont été harmonisées avec les autres chapitres révisés et les informations déjà présentes dans d'autres chapitres n'ont pas été reprises ici.

La référence aux programmes d'éradication des épizooties a été déplacée du chapitre général 5.2.5 vers la présente monographie. En conséquence, cet essai a été supprimé des monographies spécifiques, contribuant ainsi à la réduction des essais sur animaux.

Conformément aux modifications apportées au chapitre 5.2.5, le terme « pays d'origine » a été remplacé par « région ou pays d'origine ».

L'utilisation d'antibiotiques pendant la production de vaccins (normalement limitée aux liquides de culture cellulaire et autres milieux, aux inoculums injectés à des oeufs et aux produits récoltés à partir de tissus et d'oeufs embryonnés) est toujours autorisée, mais elle doit désormais être justifiée.

Plutôt que la simple prescription d'essais sur des cultures, des cellules ou des oeufs EOPS, l'identification des vaccins vivants a été élargie pour permettre l'utilisation de toute méthode appropriée. Cette évolution, susceptible de donner lieu à une réduction de l'utilisation d'oeufs embryonnés, est assimilable à une réduction du nombre d'animaux utilisés pour les essais de routine.

Chapitre 5.2.4 Cultures cellulaires pour la production de vaccins pour usage vétérinaire

Ce chapitre a été révisé à la lumière de la nouvelle approche et de l'extension du champ d'application du chapitre 5.2.5. La description détaillée des méthodes de culture utilisées pour la recherche d'agents étrangers a été supprimée. L'exigence selon laquelle les cellules doivent être exemptes de virus étrangers demeure, mais un renvoi est fait au chapitre 5.2.5 pour établir l'absence de virus étrangers.

Certaines modifications ont été apportées à la section sur les rétrovirus à des fins de clarification.

Chapitre 2.6.37 Principes de détection des virus étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires au moyen de méthodes de culture

Avec ce nouveau chapitre, la Ph. Eur. délaisse les méthodes prescriptives détaillées au profit d'une approche plus souple, scientifiquement fondée et mieux ciblée, faisant appel à des méthodes d'essai dont il a été démontré qu'elles étaient adaptées à l'objectif visé. Les descriptions détaillées des modalités de détection des agents étrangers au moyen de méthodes de culture ont été remplacées par des principes généraux et des exemples de paramètres à prendre en compte lors du choix d'une méthode d'essai appropriée. Ce chapitre présente également des technologies plus récentes, comme la PCR, qui peuvent être utilisées en remplacement ou en complément des méthodes existantes pour mettre en évidence la présence d'un agent étranger ciblé après amplification par culture. L'utilisation de technologies plus récentes est encouragée, car elles offrent une plus grande sensibilité et sont réalisées *in vitro*. Si une méthode *in vitro* telle que la PCR donne un résultat équivalent par rapport à une méthode *in vivo* comme l'inoculation d'oeufs embryonnés ou une culture cellulaire, alors la méthode *in vitro* est l'option privilégiée. Une mise à jour du chapitre, qui a été publiée dans le supplément 10.3 (mise en application le 1^{er} janvier 2021), propose une référence à la technique de séquençage nucléotidique à haut débit.

Monographie 0030 Immunosérums pour usage vétérinaire

Les sections Essais ont été révisées pour tenir compte des modifications apportées au chapitre général 5.2.5 dans le cadre de la nouvelle approche appliquée aux essais des agents étrangers.

Chapitre 2.6.24 Vaccins viraux aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de semence et Chapitre 2.6.25 Vaccins viraux vivants aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de produit final – supprimés de la Ph. Eur. –

Ces chapitres avaient été adoptés par la Commission européenne de Pharmacopée en 2003 et inclus dans la 5^e édition de la Pharmacopée Européenne. Ils exposaient les raisons pour lesquelles les lots de semence primaire et de travail devaient être testés, ainsi qu'une série d'essais abrégés à effectuer sur le produit final.

L'introduction de la nouvelle approche d'identification et d'évaluation des risques implique qu'une stratégie d'essai ciblée peut être employée tout au long de la production d'un vaccin, de la matière première au produit final, en utilisant des méthodes scientifiquement fondées et adaptées à l'objectif visé. Le nouveau chapitre 2.6.37 décrit les principes de ces essais et donne des exemples de paramètres à prendre en compte lors de la sélection de méthodes adaptées à l'usage prévu. Il permet une certaine souplesse dans le choix de la

ou des méthodes d'essai appropriées et, par conséquent, les chapitres 2.6.24 et 2.6.25 ont été supprimés de la Ph. Eur. Ces chapitres, y compris la méthodologie détaillée, resteront disponibles dans les archives de la Ph. Eur. pour information.

Le chapitre 5.2.13. *Élevages sains de poulets pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire* a fait l'objet d'une révision mineure pour refléter le changement de titre du chapitre 5.2.5.

Pour assurer la cohérence avec l'approche décrite ci-dessus, les monographies spécifiques suivantes ont été révisées et adoptées par la Commission européenne de Pharmacopée (164^e session, juin 2020) : 0065, 0251, 0442, 0448, 0449, 0450, 0587, 0588, 0589, 0649, 0696, 0744, 0745, 0746, 0870, 0959, 0960, 0964, 0965, 1068, 1102, 1176, 1177, 1202, 1206, 1315, 1392, 1938, 1943, 1951, 1953, 1954, 1955, 1956, 2038, 2325, 2326 et 2461.