

CHAPITRE 1.1.8.

PRINCIPES DE PRODUCTION DES VACCINS VÉTÉRINAIRES

RÉSUMÉ

La mise sur le marché de vaccins vétérinaires purs, actifs, efficaces et sûrs est essentielle pour maintenir un bon état sanitaire de l'élevage ainsi que pour la réalisation des programmes de contrôle de la santé animale. La vaccination des animaux avec des vaccins de haute qualité est la première méthode pour contrôler de nombreuses infections animales. Dans d'autres cas, les vaccins sont utilisés en conjonction avec des programmes nationaux de contrôle ou d'éradication des maladies.

Les exigences et procédures décrites ici sont générales et sont conformes aux normes publiées et généralement disponibles sous forme de directives pour la production des vaccins vétérinaires. L'approche pour garantir la pureté, la sécurité, l'activité et l'efficacité des vaccins vétérinaires peut varier d'un pays à l'autre en fonction des besoins locaux. Cependant, des normes adaptées et des systèmes de contrôle de production sont essentiels pour garantir la disponibilité de produits de haute qualité pouvant être utilisés dans des programmes de contrôle de la santé animale.

Comme la pathogénie et l'épidémiologie de chaque maladie varient, le rôle et l'efficacité de la vaccination comme moyen de contrôle varient également d'une maladie à l'autre. Certains vaccins peuvent être très efficaces, induisant une immunité qui non seulement prévient les signes cliniques de la maladie, mais peut aussi empêcher l'infection et réduire la réplication et le portage de l'agent causal. D'autres vaccins peuvent prévenir la maladie clinique sans empêcher l'infection et/ou le développement d'un état de porteur latent. Dans d'autres cas, l'immunisation peut s'avérer complètement inefficace ou seulement permettre de réduire la gravité de la maladie. Aussi, la décision de recommander telle vaccination comme partie d'une stratégie de lutte contre une maladie animale requiert-elle une connaissance approfondie de l'agent causal et de son épidémiologie ainsi que des caractéristiques et propriétés des différents vaccins disponibles. Il existe également un intérêt croissant du public en ce qui concerne les conséquences bénéfiques pour le bien-être animal de l'utilisation des vaccins comme outil de contrôle des maladies. Quel que soit le choix de la stratégie, lorsqu'elle implique l'utilisation de vaccins, sa réussite requiert des méthodes de production à même de garantir un produit uniforme, constant et de bonne qualité.

Comme pour tous les médicaments, la production de vaccins commence dans les installations de recherche et de développement (R&D) qui conduisent tous les essais précliniques destinés à démontrer la qualité des produits ainsi que leur sûreté et leur efficacité. Ces études sont généralement toutes menées conformément aux normes internationales de référence telles que les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) pour les essais précliniques et les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) pour les essais cliniques.

Avant la libération d'un vaccin dans un pays, une approbation réglementaire correspondante doit être déposée et agréée par l'autorité compétente de sorte à garantir la conformité avec les exigences réglementaires locales. Le dossier d'approbation réglementaire correspondant comprendra la description des matières premières utilisées, des étapes de production, des contrôles en cours de fabrication et des contrôles du produit fini avant libération par la personne responsable ainsi que des tests nécessaires pour démontrer la qualité, la sûreté et l'efficacité du vaccin.

Une fois l'approbation réglementaire correspondante délivrée par l'autorité compétente, la production industrielle pourra débuter dans un site de production agréé par l'autorité compétente, en conformité avec les exigences nationales et disposant de l'équipement, des installations et du

personnel nécessaires à la production et aux contrôles. Le site de production sera régulièrement inspecté par des inspecteurs officiels expérimentés.

L'assurance qualité fait partie intégrante de la production de vaccins purs, efficaces et sûrs. Ce chapitre décrit les points critiques, de plus amples détails figurant dans les chapitres 2.3.3 Exigences minimales pour la gestion et l'organisation des installations de production de vaccins, 2.3.4 Exigences minimales pour la production et le contrôle qualité des vaccins et 3.7.3. Exigences minimales pour la production des vaccins en conditions d'asepsie. Il s'agit d'un processus continu et itératif. La conformité avec l'ensemble des normes décrites dans ces chapitres peut être atteinte avec une analyse des risques et une amélioration progressive des processus.

NOMENCLATURE

La nomenclature des produits biologiques vétérinaires varie d'un pays à l'autre. Aux Etats-Unis d'Amérique (USA), le terme 'vaccin' est utilisé pour les produits contenant des virus atténués ou inactivés, des protozoaires, des bactéries vivantes ou des acides nucléiques. Les produits contenant des bactéries tuées et d'autres micro-organismes sont classés en bactérines (vaccins bactériens inactivés), extraits bactériens, vaccins à sous-unités conventionnelles ou recombinées, anatoxines ou bactéries tuées/anatoxines, en fonction du type d'antigène présent. Les produits contenant des composants antigéniques ou immunogènes de micro-organismes peuvent être appelés vaccin sous-unités ou extraits bactériens et ceux qui sont produits par l'inactivation de toxines, anatoxines. Au sein de l'Union européenne (UE), les médicaments vétérinaires immunologiques se définissent comme des 'produits administrés aux animaux pour induire une immunité passive ou active ou pour diagnostiquer le statut immunitaire' (voir la Directive 2001/82/CE, modifiée par la Directive 2004/28/CE). Dans ce chapitre, le terme 'vaccin' inclura tous les produits permettant une immunisation active des animaux vis-à-vis de maladies, indépendamment de la nature du micro-organisme ou de la toxine microbienne dont ils sont dérivés ou qu'ils contiennent. Cet usage est plus en accord avec la nomenclature internationale. Le terme 'vaccin' ne sera donc pas utilisé ici pour désigner des produits biologiques permettant une immunisation passive, une immunomodulation, un traitement d'allergie ou un diagnostic.

PRÉSENTATION ET TYPES DE VACCINS

Les vaccins peuvent être vivants ou inactivés. Certains vaccins vivants proviennent d'isolats faiblement virulents de l'agent causal d'une maladie, isolés sur le terrain, qui présentent une bonne sécurité et sont efficaces quand ils sont administrés par une voie non-naturelle ou dans des conditions spéciales permettant d'immuniser plutôt que de causer une maladie. D'autres vaccins vivants sont préparés à partir d'isolats virulents atténués par passage sur animal de laboratoire, milieu de culture, culture cellulaire ou œufs embryonnés afin de sélectionner un variant de virulence réduite. Le développement des techniques de l'ADN recombinant a apporté des opportunités uniques à la production de vaccins. Des vaccins vivants modifiés peuvent maintenant être produits spécifiquement par délétion de gènes associés à la virulence d'un micro-organisme. D'autres sont produits par insertion de gènes d'un micro-organisme causant une maladie et codant des immunogènes spécifiques dans un micro-organisme vecteur avirulent. Des vaccins à base d'acides nucléiques et contenant de l'ADN plasmidique également ont été développés. L'ADN se présente alors sous forme de plasmide(s) et code des immunogènes provenant du micro-organisme responsable de la maladie.

Les produits tués peuvent contenir : 1) des cultures de micro-organismes qui ont été inactivés par un agent chimique ou par un procédé physique ; 2) des toxines inactivées ; ou 3) des sous-unités (fractions antigéniques de micro-organismes) extraites de cultures ou produites en utilisant des techniques d'ADN recombinant.

Les vaccins vivants ou inactivés peuvent contenir différents composants antigéniques et être formulés avec des adjuvants, des stabilisateurs, des agents de conservation antimicrobiens et des diluants. Les adjuvants sont destinés à augmenter l'efficacité des vaccins. Les adjuvants fréquemment utilisés sont typiquement des émulsions 'eau dans huile' (simples ou doubles), préparées avec de l'huile végétale ou minérale ainsi qu'avec un agent émulsifiant.

D'autres adjuvants tels que le gel d'hydroxyde d'aluminium ou la saponine sont également utilisés. Sont également en cours de développement des vaccins qui contiennent, en plus de ces adjuvants traditionnels, des ingrédients ayant des effets immunomodulateurs chez l'animal-hôte et servant à augmenter l'efficacité du vaccin. Ces ingrédients peuvent être soit des composants immunogéniques dérivés de bactéries tuées, stimulant la

réponse immunitaire vis-à-vis d'autres fractions contenues dans le vaccin, soit des cytokines, utilisées pour réguler des aspects spécifiques du système immunitaire et incluses dans certains produits obtenus par génie génétique.

Nombreux sont les produits obtenus par biotechnologie qui ont désormais reçu l'approbation réglementaire correspondante alors que de nombreux autres sont en cours de développement. Les produits issus de la technologie ADN recombinant ne diffèrent pas fondamentalement des produits conventionnels. C'est pourquoi les lois et les réglementations existantes sont pleinement applicables à ces nouveaux produits.

Chaque autorité compétente légitimée à réglementer les micro-organismes et les produits dérivés du génie génétique doit veiller à ce que la santé publique et l'environnement soient protégés de tout effet nocif. Les vaccins vétérinaires dérivés des biotechnologies peuvent être répartis en trois grandes catégories. Cette classification repose sur les propriétés biologiques des produits et sur les risques en matière de sécurité qu'ils présentent.

La catégorie I comprend les produits tués ou non viables qui n'entraînent qu'un risque négligeable pour l'environnement et qui ne présentent aucun danger nouveau ou inhabituel en termes de biosécurité. Ce type de produits comprend les micro-organismes inactivés, entiers ou à l'état de sous-unités, fabriqués en utilisant les techniques de l'ADN recombiné.

Les produits de la catégorie II contiennent des micro-organismes vivants modifiés par l'addition ou la délétion d'un ou de plusieurs gènes. Les gènes ajoutés peuvent coder pour des marqueurs antigéniques, des enzymes ou des sous-produits biochimiques. Les gènes supprimés peuvent coder pour la virulence, l'oncogénicité, pour des marqueurs antigéniques, des enzymes ou d'autres sous-produits biochimiques. La demande d'approbation réglementaire correspondante doit comporter une caractérisation des fragments d'ADN ajoutés ou supprimés ainsi qu'une caractérisation du phénotype de l'organisme modifié. Les modifications génétiques ne doivent en aucun cas aboutir à une augmentation de la virulence, de la pathogénicité ou de la capacité de survie de l'organisme modifié par rapport à sa forme sauvage. Il est important que les modifications génétiques n'altèrent pas les caractéristiques de sécurité du micro-organisme.

La catégorie III est constituée de produits utilisant des vecteurs vivants pour porter des gènes recombinés codant pour des immunogènes. Les vecteurs vivants peuvent porter un ou plusieurs gènes étrangers s'étant montrés efficaces pour induire une immunité chez l'espèce cible. L'utilisation de vaccins à ADN contenant des gènes recombinés codant pour des immunogènes (vaccins à ADN plasmidique) constitue une approche nouvelle dans le développement des vaccins. Une catégorisation convenable de ce type de produits dérivés d'ADN recombiné ne pourra être établie que lorsque leurs propriétés biologiques et leurs caractéristiques en matière de sécurité auront été déterminées. Ces nouveaux vaccins peuvent trouver une application dans un grand nombre de situations, au même titre que l'ont fait les produits conventionnels.

PRODUCTION DES VACCINS

1. Assurance qualité

L'assurance qualité est un vaste concept couvrant l'ensemble des paramètres qui influencent, ensemble ou séparément, la qualité d'un produit. Elle constitue la somme de toutes les dispositions prises dans le but de garantir que les produits médicaux présentent la qualité requise pour l'utilisation qui en est prévue, allant du contrôle, de l'amélioration et de l'inspection des processus, de l'évaluation de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité des vaccins jusqu'aux procédures incombant à l'autorité compétente. Il s'agit d'une démarche continue et itérative ; la conformité avec les normes décrites dans ces chapitres peut être atteinte avec une analyse des risques et une amélioration progressive des processus. Les concepts de base de l'assurance qualité, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), la gestion des risques de qualité et le contrôle de la qualité sont étroitement liés. Voir le chapitre 2.3.4 pour de plus amples détails.

2. Installations de production

Les installations utilisées pour la production des vaccins doivent être prévues pour préserver la pureté du produit tout au long de la chaîne de production, pour préserver la santé du personnel et pour assurer le confinement sécurisé des agents pathogènes.

Pour chaque vaccin, un plan détaillé décrivant le site où chaque étape de la production a lieu doit être réalisé. Ce plan doit être documenté en détail selon les Procédures Opératoires Normalisées (PON) ou par un plan simplifié du bâtiment accompagné de sa légende. Chaque pièce de l'établissement doit pouvoir être identifiée sans équivoque et toutes les opérations réalisées ainsi que les micro-organismes manipulés doivent être spécifiés pour chaque local. Les procédures de désinfection, le contrôle de l'appareillage et les autres procédures utilisées en cours de fabrication pour éviter toute contamination ou erreur doivent être décrites. Ce plan de fabrication doit être actualisé dès lors que de nouveaux produits ou de nouveaux micro-organismes rejoignent les installations ou lorsque des changements ou des améliorations des procédures sont faits.

Les exigences concernant les installations de production des vaccins sont décrites plus en détail dans le chapitre 2.3.3.

3. Documentation du procédé de fabrication et enregistrement des données

Un Protocole de Production (une description très détaillée de la manière dont le vaccin est produit et testé en vue de sa libération), une série de PON ou d'autres documents doivent être préparés pour décrire le processus de fabrication et de contrôle de chaque produit fabriqué dans l'établissement.

Les paramètres et les normes utilisés pour l'acceptation des matières premières doivent être clairement et précisément documentés.

Les directives pour la préparation de ces documents pour les vaccins vétérinaires sont publiées par les autorités de contrôle compétentes. Cette documentation est destinée à définir le produit et à en établir les spécifications et les normes. Elle devrait garantir, avec les plans du bâtiment accompagnés de leur légende (ou avec le plan de production et les PON), l'uniformité et la cohérence de la méthode de production du produit à suivre pour la préparation de chaque lot/série (une fiche par produit).

Le fabricant doit mettre sur pied un système d'enregistrement des données permettant le suivi des étapes successives de la préparation de chaque produit biologique. Les données enregistrées doivent indiquer la date de chacune des étapes essentielles, le nom de la personne en charge de chacune d'elles, le type et la quantité d'ingrédients ajoutés ou retirés lors de chaque étape, les mesures importantes telles que température ou durée ainsi que toute perte ou tout gain quantitatif observé pendant le déroulement de la préparation. Ces données doivent être tenues à jour pour tous les tests réalisés sur chaque lot/série. Toutes les données concernant un(e) lot/série doivent être conservées pendant au moins 2 ans après la date d'expiration figurant sur l'étiquette du produit ou selon les exigences de l'autorité de contrôle compétente.

La documentation à fournir par le site de production est décrite en détail au chapitre 2.3.3.

4. Production

En raison de la grande diversité des produits, du nombre généralement élevé d'étapes nécessaires à la production de vaccins et de la nature même des procédés biologiques, chaque étape doit être contrôlée en permanence. Le respect des procédures opérationnelles validées et les contrôles en cours de fabrication sont cruciaux.

Les spécifications et l'origine de tous les ingrédients du produit doivent être enregistrées dans des documents approuvés. Le Protocole de Production doit être approuvé par l'autorité compétente et sera utilisé pour les inspections ou pour les actions d'ordre juridique ou réglementaire. L'approbation, par les autorités régulatrices, des documents qui décrivent les détails importants de la production et des contrôles est recommandée. Tous les ingrédients d'origine animale qui ne sont pas soumis à des procédures de stérilisation validées doivent être testés en vue de garantir l'absence de bactéries, de champignons, de mycoplasmes ou de virus adventices tel que spécifié dans le chapitre 1.1.9 *Tests de stérilité et d'absence de contamination pour les matériaux biologiques*. Leur pays d'origine doit être connu. Pour les ingrédients d'origine animale, des mesures doivent être mises en place par le fabricant pour éviter tout risque de contamination avec un agent d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST).

Certaines autorités de contrôle déconseillent l'emploi d'agents conservateurs, notamment des antibiotiques comme moyen de maîtriser une contamination fortuite durant la production, et préfèrent le recours à des techniques strictes d'asepsie pour garantir la pureté. Toutefois, les autorités peuvent autoriser l'emploi d'agents conservateurs, notamment pour les contenants multi-doses afin de protéger le produit durant son utilisation. En règle générale, elles limitent toutefois l'adjonction d'antibiotiques lors de la production aux liquides de cultures

cellulaires et à d'autres milieux de culture, aux œufs inoculés et au matériel prélevé sur la peau ainsi qu'éventuellement dans d'autres tissus. Certaines autorités de contrôle interdisent l'emploi de pénicilline ou de streptomycine pour les vaccins administrés par aérosol ou par voie parentérale. Si les antibiotiques utilisés ne font pas partie des antibiotiques recommandés pour l'espèce cible, la preuve doit être faite qu'ils n'ont pas d'effets nocifs sur les animaux vaccinés et qu'ils ne peuvent pas contaminer les denrées alimentaires issues des animaux vaccinés. Nombreux sont les pays qui prohibent l'utilisation du thimérosal pour des raisons de respect de l'environnement.

Les détails de la production de vaccins exigés sur le site de production, y compris les exigences concernant les matières premières, les systèmes de banques de cellules ou les lots de semence sont décrits au chapitre 2.3.3.

5. Validation des processus

Avant d'obtenir une approbation réglementaire correspondante pour un nouveau produit, le fabricant devra produire, dans ses installations et avec des résultats de tests satisfaisants, trois lots/séries consécutifs du produit fini afin d'évaluer la qualité de la production. Le processus utilisé devra suivre la procédure de production utilisée pour démontrer son efficacité et sa sécurité sur le terrain comme cela aura été spécifié dans le Protocole de production ou dans un document équivalent.

Certaines autorités exigent que la taille de chacun de ces trois lots/séries soit d'au moins un tiers de la taille d'un lot/série moyen produit une fois le vaccin en cours de production, de sorte à en être représentatif.

Le fabricant doit tester la pureté, la sécurité et l'activité de chacun de ces lots/séries comme prévu par la documentation approuvée. Il pourra utiliser, par exemple, les normes et les procédures de test décrites dans le *Code of Federal Regulations* des Etats-Unis (CFR) Titre 9 section 113, dans l'Annexe de la Directive de l'UE 2001/82/CE (amendée), dans la Pharmacopée Européenne ou dans le présent *Manuel terrestre*. Les tests doivent fournir des résultats satisfaisants pour l'ensemble des trois lots/séries avant que ne soit autorisée la production commerciale du vaccin et sa mise sur le marché. Chaque lot/série suivant doit être testé de la même manière et fournir des résultats satisfaisants avant d'être mis sur le marché.

6. Tests de stabilité

Il est important de surveiller la stabilité de chaque produit à l'aide d'un programme permettant de la définir en continu.

Les conditions de conservation susceptibles d'altérer la qualité du produit doivent être prises en compte telles que décrites dans l'approbation réglementaire correspondante, notamment la lumière, la température et les propriétés adhésives/absorbantes du contenant. Dans une certaine mesure, tous les vaccins sont sensibles à la chaleur mais certains le sont plus que d'autres. L'intérêt pour le développement de vaccins pouvant tolérer de mauvaises conditions de conservation va croissant. Dans le présent *Manuel terrestre*, la thermotolérance (voir Glossaire des termes) est définie comme étant la capacité d'un vaccin à garder une immunogénicité protectrice après avoir été exposé à des températures supérieures à la température de conservation requise selon les recommandations du fabricant. Il existe différents dispositifs électroniques ainsi que différents indicateurs thermosensibles permettant de contrôler les températures de la chaîne du froid. La revendication d'une thermotolérance spécifique devrait être étayée par des données fournies par des études en temps réel et en température réelle effectuées aux conditions correspondantes de stockage ou de transport.

7. Tests pour démontrer la sécurité et l'efficacité d'un vaccin

Toutes les procédures de laboratoire et tous les tests doivent être conduits conformément aux normes internationales telles que les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), voir chapitre 2.3.4. De la même manière, les tests sur les animaux doivent respecter les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et être en conformité avec les normes internationales relatives aux soins aux animaux et à l'utilisation qui en est faite. Les résultats des tests décrits ci-dessous doivent normalement figurer au dossier de demande d'approbation réglementaire correspondante.

7.1. Tests de sécurité

7.1.1. Tests d'innocuité chez l'animal cible

Des recommandations internationales harmonisées pour les tests d'innocuité sont publiées par l'International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Products (VICH) dans le document VICH GL 44 Target animal safety for veterinary live and inactivated vaccines (<http://www.vichsec.org/guidelines/biologicals/bio-safety/target-animal-safety.html>). Un test de surdosage est requis pour les vaccins vivants ayant démontré une pathogénicité résiduelle en induisant des signes ou des lésions spécifiques de maladie. En règle générale, les autres vaccins ne nécessitent pas de test de surdosage.

Pour les vaccins qui ne nécessitent qu'une seule dose à vie ou une primo-vaccination, le régime de la primo-vaccination sera utilisé. Pour les vaccins qui requièrent une dose unique ou une primo-vaccination suivies d'une injection de rappel, le régime de la primo-vaccination et de la dose additionnelle sera utilisé. Le programme de vaccination doit s'appuyer sur l'étude d'efficacité telle que conçue.

L'innocuité intrinsèque des vaccins sera démontrée à un stade précoce de la phase de développement et sera documentée pour être intégrée au dossier d'approbation réglementaire. Les études d'innocuité réalisées en cours de développement comprendront l'innocuité d'une dose unique de chaque produit ainsi que l'innocuité d'un surdosage et de doses uniques répétées pour les vaccins qui nécessitent plus d'une dose durant la vie de l'animal. Pour les vaccins vivants, des données additionnelles seront apportées par les études d'absence de réversion vers la virulence ainsi que par l'évaluation du risque pour l'environnement et pour les animaux en contact, tel que discuté plus loin. L'innocuité sera démontrée pour chaque espèce à laquelle le produit est destiné et pour chaque voie d'administration. L'innocuité chez les animaux gravides sera déterminée dans des études contrôlées distinctes réalisées avec des animaux à des stades de gestation appropriés.

Lorsque des animaux hôtes sont utilisés pour les tests d'activité des produits à virus inactivé ou à bactérie, un certain degré d'innocuité pourra être déterminé en mesurant les réponses locale et systémique suite à la vaccination et avant l'épreuve du test d'activité. D'autres preuves concernant l'innocuité des produits sont apportées par les essais d'innocuité sur le terrain (discuté plus loin). Les vaccins issus de biotechnologies seront évalués comme discuté dans la classification des vaccins issus de biotechnologies et dans la mise en circulation des vaccins vivants ADN recombinant plus bas.

7.1.2. Tests d'augmentation de virulence

Avec les vaccins vivants, on peut craindre que le micro-organisme soit excrété par l'hôte et transmis aux animaux en contact, provoquant des maladies s'il garde une virulence résiduelle ou s'il gagne en virulence lors de passages sur hôte répétés. Les recommandations pour ces tests sont publiées dans le document VICH GL 41: Examination of live veterinary vaccines in target animals for absence of reversion to virulence (<http://www.vichsec.org/guidelines/biologicals/bio-safety/target-animal-safety.html>).

L'absence de réversion vers la virulence de tous les vaccins vivants sera testée à l'aide d'études de passage. Pour ce faire, les organismes vaccinaux sont propagés *in vivo* par l'inoculation, avec un lot de semence initiale et non pas avec le produit fini, d'un groupe d'animaux cibles d'une classe d'âge sensible; cette inoculation se fait soit par la voie d'infection naturelle pour l'organisme la plus susceptible de résulter en une infection ou en une réversion, soit par une voie d'administration recommandée pour le vaccin obtenu à partir du lot de semence initiale. L'organisme vaccinal est récolté dans les tissus ou les sécrétions et directement utilisé pour inoculer un autre groupe d'animaux, et ainsi de suite. Après un minimum de quatre passages, soit en utilisant un total de cinq groupes d'animaux, l'isolat sera intégralement caractérisé, selon la même procédure que celle utilisée pour la caractérisation du lot de semence initiale. Les avis des autorités régulatrices divergent quant à savoir s'il est acceptable, pour des organismes dont le degré d'atténuation empêche la réalisation de cinq passages, de réaliser ces passages *in vitro*. Ce type de propagation devrait permettre à l'organisme vaccinal de conserver un degré acceptable d'atténuation.

7.1.3. Evaluation des risques pour l'environnement

L'aptitude de chaque vaccin vivant au portage et à la propagation aux animaux en contact, cibles ou non, ainsi qu'à la persistance dans l'environnement doit être évaluée pour fournir des informations sur le risque que le vaccin représente pour l'environnement, tenant compte de la santé humaine. Dans certains cas, cela pourra être fait avec les tests d'augmentation de virulence. Dans le cas de souches de vaccins vivants potentiellement zoonotiques, le risque pour l'être humain doit être évalué. Ces considérations supplémentaires sont particulièrement importantes dans le cas de produits issus de biotechnologies ou de techniques d'ADN recombinant ; de plus amples informations à propos de ces produits figurent dans d'autres sections.

7.2. Tests d'efficacité

7.2.1. Efficacité en laboratoire

L'efficacité des vaccins vétérinaires doit être établie avec des épreuves virulentes validées par une analyse statistique chez l'animal hôte en utilisant les animaux les plus sensibles, en général les plus jeunes, pour lesquels le produit est recommandé. Les données expérimentales doivent montrer l'efficacité du vaccin pour chaque espèce animale cible en utilisant le protocole vaccinal décrit dans la notice. Ceci inclut les études portant sur l'apparition de la protection ou sur la durée de l'immunité lorsque cela est mentionné dans la notice du produit. Les tests doivent être réalisés dans des conditions contrôlées en utilisant, lorsque cela est possible, des animaux séronégatifs au début de l'expérimentation. Si des tests d'activité validés sont disponibles, des épreuves virulentes sur espèce cible peuvent ne pas être requises, pour autant que les résultats d'épreuves sérologiques prédictives soient disponibles. L'application de procédures pour remplacer, réduire et affiner les tests sur animaux (la 'loi des 3 R': Replace, Reduce, Refine) doit être encouragée lorsque cela est possible.

Les études d'efficacité doivent être réalisées avec un produit vaccinal fini, obtenu à partir du niveau de passage le plus élevé du lot de semence primaire, comme cela est mentionné dans le Protocole de Production ou dans un document équivalent approuvé. La quantité minimale d'antigène par dose devant être présente dans le produit fini ainsi que pendant toute la durée autorisée de validité du produit doit être spécifiée. Lorsqu'une fourchette est autorisée, cette quantité d'antigène par dose de vaccin utilisé dans les épreuves d'efficacité doit être inférieure ou égale à la quantité minimale requise. Le protocole précis de l'épreuve ainsi que les critères déterminant le niveau de protection varient selon l'agent pathogène utilisé. Ils doivent avoir une importance clinique et, si possible, être standardisés.

Les tests d'efficacité-terrain peuvent être utilisés pour confirmer les résultats des tests de laboratoire ou pour prouver l'efficacité quand des études par épreuve virulente ne sont pas réalisables. Cependant, il est généralement plus difficile d'obtenir des données statistiquement significatives pour démontrer l'efficacité aux conditions de terrain. Les protocoles pour les études de terrain sont plus complexes et le choix de témoins adaptés doit faire l'objet d'une attention particulière pour permettre la validation des données. Même correctement conçues, les études d'efficacité-terrain peuvent ne pas être concluantes en raison de facteurs externes impossibles à maîtriser. Parmi ces facteurs, on peut citer : un niveau très variable de l'épreuve ; une faible incidence de la maladie chez les témoins non vaccinés ; une exposition à d'autres agents provoquant une maladie similaire. Par conséquent, des données concernant l'efficacité obtenues à partir d'expérimentations de terrain et d'essais en laboratoire peuvent être nécessaires pour démontrer l'efficacité de certains produits, ainsi que des tests de terrain 'a posteriori', en lien avec la vaccinovigilance.

7.2.2. Tests d'interférence

Une attention particulière doit être portée à la possibilité d'interférences entre deux vaccins différents venant d'un même fabricant dans un même récipient/en dose combinée ou dont l'administration à un même animal est recommandée à un intervalle de 2 semaines. L'innocuité et l'efficacité de ces associations doivent être évaluées. Ces études sont alors souvent appelées « Etudes sur l'absence d'interférences » ; elles devraient évaluer l'interférence de X sur Y ainsi que celle de Y sur X. Dans certains cas, il est possible de les définir sérologiquement.

7.2.3. Tests de terrain (innocuité et efficacité)

7.2.3.1. Tous vaccins confondus

Tous les vaccins vétérinaires administrés aux animaux doivent être testés pour leur innocuité sur le terrain et, pour autant que cela soit faisable, pour leur efficacité sur le terrain, avant leur autorisation à grande échelle. Les études de terrain servent à en démontrer l'innocuité et l'efficacité à des conditions d'environnement, de manipulation et d'utilisation normales et devraient détecter toute réaction inattendue, y compris une mortalité qui n'aurait pas été observée en cours de développement. En conditions de terrain, il existe une multitude de variables impossibles à maîtriser qui rendent difficiles la collecte de données d'efficacité correctes, la démonstration de l'innocuité étant plus fiable. Les tests doivent être réalisés sur l'animal hôte dans divers lieux géographiques et comprendre un nombre approprié d'animaux sensibles. Les animaux utilisés pour les tests doivent être représentatifs des âges et des pratiques d'élevage auxquels le produit est destiné ; des témoins non vaccinés doivent être inclus. Le produit testé doit provenir de deux ou de plusieurs lots/séries représentatifs de la production. Un protocole indiquant les méthodes d'observation et d'enregistrement des données doit être rédigé.

7.2.3.2. Exigences supplémentaires pour les produits vivants à ADN recombinant

La libération, pour des essais terrain ou pour la commercialisation en tant que produit approuvé, de micro-organismes vivants à ADN recombinant (catégories II et III) peut avoir des effets significatifs sur la qualité de l'environnement de l'homme et de l'animal. Avant toute libération, le fabricant de vaccins doit procéder à une analyse des risques afin d'évaluer l'impact sur l'environnement de l'homme et de l'animal. Les USA ont par exemple adopté une procédure qui pourrait servir de modèle dans d'autres pays. Celle-ci repose sur un « formulaire de synthèse de la notification » qui énumère toutes les sources et les considérations de risque, incluant les résultats des tests de laboratoire, la caractérisation ou le séquençage des souches initiales ainsi que les résultats des études qui évaluent les sources de risque pour les autres espèces comme pour l'environnement. Les informations contenues dans ce formulaire devraient permettre à l'autorité régulatrice d'effectuer une analyse de risque. Si les résultats de cette analyse de risque sont satisfaisants, l'autorité régulatrice émettra un document officiel intitulé « Conclusion d'absence d'impact important ».

L'UE a adopté un système similaire, exécuté comme suit :

Une analyse de risques est menée et doit contenir les informations suivantes :

- i) la raison et la nécessité de l'action proposée ;
- ii) les alternatives prises en considération ;
- iii) une liste d'agences gouvernementales, d'organisations et de personnes consultées ;
- iv) l'environnement touché et les conséquences potentielles pour cet environnement.

Les thèmes discutés doivent comprendre :

- i) les caractéristiques de l'organisme vaccinal ;
- ii) les risques pour la santé humaine ;
- iii) les risques pour la santé des espèces animales cibles et non cibles ;
- iv) la persistance dans l'environnement et l'augmentation de la virulence.

Si l'analyse des risques, en accord avec l'autorité compétente, montre que l'utilisation du vaccin recombiné dans l'environnement au cours d'essais terrain ou lors d'une utilisation plus générale n'a pas d'impact significatif sur l'environnement, une notification sera rédigée et distribuée au public, indiquant que l'analyse des risques et ses résultats sont à disposition du public et soumis à commentaire. Si aucun commentaire n'est déposé pour réfuter les résultats, l'autorité compétente peut autoriser l'essai terrain, délivrer l'approbation réglementaire ou donner son accord pour un essai élargi.

Si l'action proposée a un impact en termes d'écologie ou de santé publique, la préparation d'une analyse des risques ou ses résultats peuvent comprendre la tenue d'une ou de plusieurs séances publiques. De telles séances doivent être annoncées par un avis au public. Les personnes intéressées doivent être invitées à faire des présentations, au même titre que le fabricant du produit ou que les représentants du gouvernement. Les comptes rendus de ces réunions feront partie du dossier public.

Si, pendant la période dédiée à l'analyse des risques, l'autorité compétente arrive à la conclusion que l'action proposée peut avoir un impact significatif sur l'environnement, une Déclaration d'impact environnemental (DIE) doit être préparée. Cette DIE fournira une discussion complète et impartiale des effets significatifs sur l'environnement et informera les décideurs comme le public de toutes les alternatives raisonnables susceptibles d'éviter ou de minimiser les effets néfastes. Aux Etats-Unis, les documents sur l'environnement figurent dans le CFR Titre 40 section 1508. L'UE a publié des recommandations dans sa Directive 2001/18/CE : *Guideline on Live Recombinant Vector Vaccines for Veterinary Use*, à l'adresse:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004590.pdf

8. Actualisation du Protocole de Production

Toute modification des procédures de production doit être approuvée par l'autorité régulatrice avant d'être mise en œuvre. Ceci se fait généralement par la soumission d'un Protocole de Production amendé ou d'un document équivalent. Les établissements doivent disposer de procédures internes de révision chargées d'évaluer tout changement dans la production avant qu'il ne soit effectué.

Dans les cas où une étape importante de la production est modifiée, les révisions peuvent nécessiter des données supplémentaires confirmant la pureté, l'innocuité, l'activité, l'efficacité ou la stabilité du produit. Dans les pays où les systèmes réglementaires exigent le contrôle du produit fini dans un laboratoire national, toute révision peut comporter le contrôle du produit révisé par l'autorité compétente avant que les modifications ne soient approuvées.

LES CONTRÔLES DE QUALITÉ DANS LA PRODUCTION DES VACCINS

1. Principe

Le contrôle de qualité concerne l'échantillonnage, les spécifications et les analyses ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération, dans le but de garantir que les contrôles nécessaires et appropriés ont été effectués et que les composants ou les équipements ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits finis en vue de leur vente tant que leur qualité n'a pas été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions et spécifications qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité vis-à-vis de la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement. Les détails du contrôle de qualité sont décrits au chapitre 2.3.4.

2. Mise sur le marché des lots/séries

Avant libération, le fabricant doit tester un échantillon représentatif de chaque lot/série pour sa pureté, son innocuité et son activité ainsi que réaliser tous les autres tests décrits dans les documents concernant la procédure de fabrication du produit. Dans les pays dont les réglementations nationales prévoient de nouveaux tests des produits finis par l'autorité de contrôle (tests de contrôle ou de confirmation), des échantillons de chaque lot/série doivent être soumis, avant leur libération en vue de leur commercialisation, pour analyse par l'autorité compétente aux laboratoires gouvernementaux. Si les résultats obtenus par le fabricant ou par l'autorité compétente ne sont pas satisfaisants, le lot/série ne sera pas libéré. Dans de telles situations, les prochains lots/séries pourront être testés en priorité par l'autorité compétente.

2.1. Tests de pureté sur les lots/séries

La pureté est déterminée en recherchant la présence de différents contaminants, souvent définis par des réglementations. Les tests pour détecter ces contaminants sont réalisés sur un échantillonnage représentatif de chaque lot/série du produit fini avant libération.

Les procédures des tests de pureté ont été publiées, par exemple dans le CFR Titre 9 section 113, dans l'Annexe à la Directive de l'UE 2001/82/CE (amendée), dans la Pharmacopée Européenne ou dans le présent *Manuel terrestre* (chapitre 1.1.9). Ces procédures permettent la détection de virus, de bactéries, de mycoplasmes et de champignons adventices comme par exemple les Salmonella, les Brucella, les agents chlamydiens, les virus hémagglutinants, le virus de la leucose lymphoïde aviaire, les agents pathogènes mis en évidence par un test d'inoculation à des poulets ou à des œufs embryonnés, le virus de la chorioméningite lymphocytaire, les agents cytopathogènes et hémadsorbants ou les agents détectés par les techniques immuno-enzymatiques (ELISA), par les réactions d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) ou par immunofluorescence.

2.2. Tests d'innocuité sur les lots/séries

Les Lignes directrices 50 (vaccins inactivés) et 55 (vaccins vivants) du VICH prévoient une dérogation pour les tests d'innocuité sur les lots/séries sur les espèces cibles en reconnaissance des principes des 3R. La directive 59 de la VICH prévoit également une dérogation aux tests de sécurité des lots/séries d'animaux de laboratoire en reconnaissance des principes 3R. Selon ces lignes directrices 50, 55 et 59 de la VICH (<http://www.vichsec.org/guidelines/biologicals/bio-safety/target-animal-safety.html>), les autorités peuvent renoncer à exiger ces tests d'innocuité sur les lots/séries lorsqu'un nombre suffisant de lots a été produit selon un système de lot de semence et a satisfait aux autres tests, démontrant l'uniformité du processus de fabrication. Certaines autorités régulatrices exigent toujours des tests d'innocuité pour la libération de chaque lot/série. Les tests typiques sont décrits dans le CFR Titre 9 section 113, dans le présent *Manuel terrestre* ainsi que dans d'autres publications. Des procédures normalisées pour les tests d'innocuité sont décrites pour la souris, le cobaye, le chat, le chien, le cheval, le porc et le mouton. Elles nécessitent généralement moins d'animaux que les tests d'innocuité réalisés pour l'approbation réglementaire. Le lot/série est considéré comme satisfaisant si les réactions locale et systémique à la vaccination avec le lot/série à libérer correspondent à celles décrites dans le dossier d'approbation réglementaire et dans la documentation du produit. Certaines autorités n'autorisent pas les tests d'innocuité sur animaux de laboratoire et exigent un test sur une des espèces cibles visées par le produit. La Pharmacopée Européenne n'exige plus de test d'innocuité des lots sur les espèces cibles pour la libération de lots/séries de vaccins ni de test général d'innocuité (test de toxicité anormale) chez la souris ou le cobaye.

2.3. Tests d'activité sur les lots/séries

Les tests d'activité requis pour chaque lot/série avant libération sont conçus pour être corrélés avec les études d'efficacité réalisées sur l'animal cible par épreuve virulente. Les essais d'activité doivent être convenablement validés pour les produits vivants comme pour les produits inactivés. Pour les produits viraux et bactériens inactivés, les tests d'activité peuvent être réalisés en laboratoire ou chez l'animal hôte, ou encore à l'aide de méthodes quantitatives *in vitro* validées pour leur corrélation avec les tests d'activité *in vivo*. L'activité des vaccins vivants est généralement mesurée par un titrage viral ou un dénombrement bactérien. Les vaccins recombinés ou issus des biotechnologies doivent aussi être testés. Les organismes vivants génétiquement modifiés peuvent être quantifiés par titrage comme n'importe quel autre vaccin vivant, tandis que les produits issus des technologies de recombinaison de l'ADN sont quantifiés par des tests *in vitro*. Ceux-ci peuvent se révéler plus faciles à réaliser que les tests avec les antigènes non modifiés en raison de la purification du produit au cours de la fabrication.

Lorsqu'un vaccin à bactéries vivantes est testé en vue de sa commercialisation, le dénombrement bactérien doit être suffisamment supérieur à celui capable d'induire une protection lors de l'étude d'immunogénicité (efficacité) afin de garantir que, à tout moment avant la date de péremption, ce dénombrement sera au moins égal à celui mesuré dans le lot/série utilisé pour le test d'immunogénicité. Lorsqu'un vaccin à virus vivant est testé en vue de sa libération, la règle veut que le titre viral soit suffisamment supérieur à celui capable d'induire une protection lors du test d'immunogénicité afin de garantir que, à tout moment avant la date d'expiration, le titre sera au moins égal à celui utilisé dans le test d'immunogénicité. Certaines autorités de contrôle fixent des doses

minimales bactériennes ou virales plus élevées. Il est évident que le titre approprié pour la libération dépend dans un premier temps de l'activité requise et ensuite seulement de la décroissance du taux de bactéries ou de virus dans le vaccin, indication fournie par le test de stabilité.

Des normes d'exigences pour les tests d'activité ont été développées et publiées par les autorités compétentes pour les tests d'activité de plusieurs vaccins. Ces tests figurent dans le CFR Titre 9 section 113, dans la Pharmacopée Européenne et dans le présent *Manuel terrestre*.

3. Autres tests

3.1. Tests sur le produit fini

Selon le type de vaccin produit, certains tests peuvent être indiqués et devraient figurer dans les documents approuvés concernant le procédé de fabrication. Ces tests peuvent concerner : le degré d'humidité contenue dans les produits lyophilisés, la quantité d'inactif résiduel des produits tués, l'inactivation complète des produits tués, le pH, la quantité d'agents conservateurs et d'antibiotiques autorisés, la stabilité physique des adjuvants, le vide résiduel dans les produits lyophilisés et l'examen physique général du vaccin fini. Une perte d'activité peut survenir lorsqu'un agent inactif résiduel présent dans un produit liquide tué est utilisé comme diluant pour la fraction vivante lyophilisée, réduisant la viabilité du micro-organisme vivant de par son activité virucide ou bactéricide. Chaque lot/série de vaccin liquide tué destiné à être utilisé comme diluant pour un vaccin vivant doit donc être testé quant à son activité virucide ou bactéricide avant libération.

Les tests pour ces différents paramètres figurent dans le CFR Titre 9 section 113, dans la Directive 2001/82/CE (amendée) de l'UE, dans la Pharmacopée Européenne ou dans le présent *Manuel terrestre*.

3.2. Tests sur d'autres produits

3.2.1. Pureté

La pureté est déterminée en recherchant la présence de différents contaminants. Les tests pour détecter ces contaminants sont réalisés sur des échantillons de lots de semence primaire, de lots primaires de cellules, de banques de cellules primaires ou d'ingrédients d'origine animale ne pouvant pas être stérilisés (p. ex. sérum fœtal bovin, albumine bovine, trypsine).

Les procédures utilisées pour certifier que le sérum fœtal de veau ainsi que les ingrédients d'origine bovine sont exempts de pestivirus sont très importantes et doivent être bien documentées. Les tests à utiliser pour minimiser le risque d'impureté varient selon la nature du produit et devront figurer dans les documents approuvés concernant le procédé de fabrication.

3.2.2. Tests pour la détection d'agents d'EST

Puisqu'aucun test n'a été développé pour détecter les agents d'EST dans les ingrédients d'origine animale, les fabricants de vaccins doivent documenter dans leur Protocole de Production ou dans les PON les mesures mises en place pour minimiser le risque d'une contamination de ce type dans les ingrédients d'origine animale. Ces mesures reposent sur trois principes : en premier lieu, la vérification que tous les ingrédients d'origine animale présents sur le site de production proviennent de pays connus pour présenter le risque le plus bas possible d'encéphalopathie spongiforme bovine ; en second lieu, la vérification que les tissus et les autres substances utilisés sont eux-mêmes réputés présenter un risque nul ou faible d'être infectés par des agents d'EST ; et enfin, quand cela est pertinent, la vérification que les procédés d'inactivation des agents d'EST employés ont bien été validés, conformément au *Code terrestre*. Les protocoles de production doivent également refléter les mesures prises pour éviter la contamination croisée, pendant le processus de fabrication, de matériel à faible risque par du matériel à plus haut risque.

SURVEILLANCE DU MARCHÉ

1. Surveillance des performances

Il est exigé des titulaires d'approbation réglementaire correspondante ou des fabricants de mettre en place un système de notification des réactions indésirables ainsi qu'un mécanisme efficace pour le rappel rapide des produits. L'un et l'autre seront soumis à des procédures d'audit par les instances régulatrices. Dans de nombreux pays, le fabricant doit notifier sans délai aux autorités de contrôle toute réaction anormale ainsi que toute mesure corrective effectuée. Lorsque certains éléments soulèvent des questions concernant la pureté, l'innocuité, l'activité ou l'efficacité d'un produit ou lorsqu'il semble y avoir un problème dans la préparation, dans un test ou dans la distribution d'un produit, certains pays exigent du fabricant qu'il notifie immédiatement les circonstances et les mesures prises aux instances régulatrices.

Après la libération d'un produit, ses performances sur le terrain doivent être suivies par les autorités compétentes ainsi que par le fabricant. Les plaintes des consommateurs peuvent être utilisées comme source d'information ; ces informations devraient toutefois faire l'objet d'une enquête pour déterminer si les observations rapportées sont attribuables ou non à l'utilisation du produit. Les utilisateurs de vaccins vétérinaires doivent être informés des procédures adéquates pour formuler leur plainte. Le fabricant du produit doit être informé de toute plainte reçue par les autorités compétentes. Celles-ci doivent également s'enquérir du dépôt éventuel de plaintes similaires pour un même produit et, dans l'affirmative, vérifier si le fabricant a pris les mesures appropriées. Si nécessaire, les laboratoires de contrôle désignés par l'autorité compétente peuvent analyser des échantillons du lot/série du produit incriminé.

Les pays exportateurs et les pays importateurs doivent s'assurer que les titulaires d'approbation réglementaire ou les fabricants mettent en place un système fiable de gestion des notifications de réactions indésirables (vaccinovigilance, surveillance post-approbation) afin d'identifier le plus tôt possible tout problème sérieux rencontré lors de l'utilisation de vaccins vétérinaires. La vaccinovigilance doit être un processus continu et faire partie intégrante de tous les programmes réglementaires pour les vaccins vétérinaires, en particulier pour les vaccins vivants. Le titulaire de l'approbation réglementaire ou le fabricant a un rôle important dans la conduite de ce processus général et permanent de vaccinovigilance. Lorsqu'il est établi qu'un produit présente un défaut de qualité, des mesures immédiates doivent être prises pour informer les autorités responsables de la santé animale, pour retirer le produit du marché et, si possible, pour informer les utilisateurs finaux.

2. Mise en application

Les programmes nationaux établis dans le but de garantir la pureté, l'innocuité, l'activité et l'efficacité des vaccins vétérinaires doivent pouvoir s'appuyer sur des bases juridiques adéquates pour garantir la conformité avec les conditions d'approbation réglementaire correspondante des produits vétérinaires et avec les autres exigences de ces programmes. L'objectif doit être d'obtenir une mise en conformité librement consentie avec les exigences réglementaires promulguées. En cas de violation de ces exigences, l'autorité compétente doit disposer des bases juridiques adéquates pour protéger la santé animale, la santé humaine ainsi que pour préserver l'intérêt public. Il est essentiel que l'autorité puisse consigner, saisir et détruire les produits jugés inactifs, contaminés, dangereux ou nocifs. Le produit incriminé peut être consigné par cette autorité pour une durée déterminée; si la conformité requise ne peut être établie dans cet intervalle, l'autorité compétente peut demander l'autorisation légale de procéder à une saisie ou à une condamnation.

L'existence d'une autorité habilitée à retirer ou à suspendre les licences d'établissement ou l'approbation réglementaire des produits, à mettre en demeure et à interrompre la commercialisation d'un produit est nécessaire. Des sanctions civiles ou des poursuites pénales peuvent être nécessaires en cas de violations graves ou délibérées.

INSPECTION DES INSTALLATIONS DE PRODUCTION

Les établissements agréés pour la fabrication de produits biologiques vétérinaires doivent être soumis à des inspections approfondies de l'ensemble de leurs locaux par l'autorité nationale compétente, inspections destinées à garantir la conformité des installations avec le Protocole de Production, les plans et légendes, les PON ou tout autre document portant sur le procédé de fabrication. Ces inspections se feront sur une base régulière et doivent permettre une évaluation des sites de production à la lumière des normes BPF.

Ces inspections peuvent inclure différents aspects comme : les qualifications du personnel ; la tenue des registres ; les normes sanitaires générales et celles de laboratoire ; les procédures de production ; les opérations de stérilisation, pasteurisation, incubation et réfrigération ; les procédures de remplissage, lyophilisation et finition ; les soins et la surveillance des animaux ; les procédures de test ; la distribution et la commercialisation ; et les méthodes de destruction des produits.

Les détails concernant l'inspection des installations de production et les exigences pour les inspecteurs sont décrits au chapitre 2.3.4.

AUTRES LECTURES

Voici quelques textes conseillés comprenant des directives sur les différents aspects de la production des vaccins.

CODE OF FEDERAL REGULATIONS (OF THE UNITED STATES OF AMERICA) (CFR) (2000). Title 9, Parts 1–199. US Government Printing Office, Washington DC, USA. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2006-title9-vol1/pdf/CFR-2006-title9-vol1-chapl.pdf> or ELECTRONIC CODE OF FEDERAL REGULATIONS, accessed at http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=a96ece744f88b16cc39202d9cbc5bdae&tpl=/ecfrbrowse/Title09/9tab_02.tpl

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 7.0. (2012). European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care (EDQM), Council of Europe, Strasbourg, France.

ESPESETH D.A. (1993). Licensing Veterinary Biologics in the United States. The First Steps Towards an International Harmonization of Veterinary Biologics; and Free circulation of vaccines within the EEC. *Dev. Biol. Stand.*, **79**, 17–25.

ESPESETH D.A. & GOODMAN J.B. (1993). Chapter 13. *In: Licensing and Regulation in the USA. Vaccines for Veterinary Application.* Butterworth Heinemann, London, UK, 321–342.

EUROPEAN COMMISSION (2006). The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Eudralex. Volumes 1–9. European Commission Enterprise and Industry DG; Directorate F – Consumer goods. Latest versions only available at <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/index.htm>.

GAY C.G. & ROTH H.J. (1994). Confirming the safety characteristics of recombinant vectors used in veterinary medicine: a regulatory perspective. *Recombinant vectors in vaccine development. Dev. Biol. Stand.*, **82**, 93–105.

ROTH H.J. & GAY C.G. (1996). Specific safety requirements for products derived from biotechnology. *In: Veterinary Vaccinology*, Pastoret P.-P., Blancou J., Vannier P. & Verschueren C., eds. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, The Netherlands.

PASTORET P.P., BLANCOU J., VANNIER P. & VERSCHUEREN C., EDS (1997). *Veterinary Vaccinology.* Elsevier Science, Amsterdam, The Netherlands.

PIC/S GUIDE AVAILABLE AT THE FOLLOWING ADDRESS: WWW.PICScheme.ORG

USDA-APHIS¹-VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1999). Categories of Inspection for Licensed Veterinary Biologics Establishments. Veterinary Services Memorandum No. 800.91. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17th Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA.

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1999). Veterinary Biological Product Samples. Veterinary Services Memorandum No. 800.59. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17th Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA.

1 United States Department of Agriculture (USDA), Animal and Plant Health Inspection Services (APHIS). USDA-APHIS-Center for Veterinary Biologics Home Page: <http://www.aphis.usda.gov/vs/cvb/index.html>

USDA-APHIS- VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1995). Guidelines for Submission of Materials in Support of Licensure. Veterinary Biologics Memorandum No. 800.84. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17th Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA.

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1995). Veterinary Biologics General Licensing Considerations No. 800.200, Efficacy Studies. USDA-APHIS-Veterinary Biologics, 4700 River Road, Riverdale, Maryland 20737, USA.

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1995). Veterinary Biologics General Licensing Considerations No. 800.201, Back Passage Studies. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17th Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA.

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES (1964–1994). Standard Assay Methods, Series 100–900. National Veterinary Services Laboratories, Ames, Iowa 50010, USA.

USDA-APHIS- VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1984). Basic License Requirements for Applicants. Veterinary Biologics Memorandum No. 800.50. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17th Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1988). Guidelines for the Preparation and Review of Labeling Materials. Veterinary Services Memorandum No. 800.54. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17th Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA.

*
* *

NB: ADOPTÉ POUR LA PREMIERE FOIS EN 1996. DERNIERES MISES À JOUR ADOPTÉES EN 2022.

ANNEXE 1.1.8.1.

ANALYSE DE RISQUE RELATIVE AUX PRODUITS BIOLOGIQUES À USAGE VÉTÉRINAIRE

GÉNÉRALITÉS

Tous les produits d'origine animale, y compris les produits biologiques à usage vétérinaire, ont la capacité de transmettre des maladies animales. Cette capacité dépend de la nature même des produits, de leur origine, des traitements qu'ils ont subis et de l'usage auquel ils sont destinés. Les produits biologiques destinés à une utilisation *in vivo* présentent la probabilité la plus élevée d'une exposition à des animaux et donc, le risque le plus élevé. Les produits destinés à une utilisation *in vitro* peuvent introduire des maladies dans des populations animales s'ils sont utilisés délibérément ou par inadvertance *in vivo*, s'ils contaminent d'autres produits biologiques ou s'ils sont disséminés d'une autre manière. Même les produits destinés au diagnostic et à la recherche peuvent potentiellement entrer en contact direct avec des animaux. Des micro-organismes exotiques, dont certains sont hautement pathogènes, peuvent être conservés à des fins de diagnostic et de recherche dans des pays indemnes des infections ou des maladies qu'ils provoquent et risquer de contaminer d'autres produits biologiques.

Les Autorités vétérinaires des pays importateurs doivent faire connaître les procédures spécifiques qu'elles exigent pour l'approbation réglementaire correspondante des produits biologiques à usage vétérinaire. Elles peuvent restreindre la livraison des produits à des établissements agréés, ou en limiter l'emploi à une utilisation *in vitro* ou à un usage non vétérinaire, lorsque les garanties exigées ne peuvent être fournies.

*
* *

ANNEXE 1.1.8.2.

ANALYSE DE RISQUE RELATIVE AUX VACCINS VÉTÉRINAIRES

INTRODUCTION

L'analyse de risque relative aux vaccins vétérinaires doit se fonder sur les principes de l'assurance qualité, qui comprend le contrôle de la qualité de la production des vaccins vétérinaires. Ces recommandations portent essentiellement sur les risques liés à la contamination des vaccins par des agents infectieux, notamment sur le risque d'importation de maladies exotiques. L'importation d'animaux vivants ou de produits d'origine animale et, plus rarement, les vaccins à usage vétérinaire constituent les principaux risques d'introduire une maladie dans un pays. Les vaccins vétérinaires peuvent être contaminés par des agents pathogènes si les lots de semence, les souches, les cultures cellulaires, les animaux ou les ingrédients d'origine animale tels que le sérum foetal de veau utilisés en cours de production étaient contaminés ou si une contamination croisée survient durant le processus de production.

PRINCIPES

Les pays exportateurs et les pays importateurs doivent convenir d'un système de classification des risques liés aux vaccins vétérinaires qui tienne compte de facteurs tels que les procédures de purification utilisées.

Les pays exportateurs et les pays importateurs doivent convenir de modèles d'analyse des risques portant sur des processus et des produits spécifiques. Ces modèles doivent inclure une appréciation scientifique des risques et des procédures types pour émettre des recommandations sur la gestion et la communication des risques. La réglementation des vaccins vétérinaires doit prescrire l'utilisation de modèles qualitatifs ou quantitatifs.

L'analyse de risque doit être aussi objective et transparente que possible. Les méthodes d'analyse par étapes et d'arbre à scénarios doivent être utilisées pour l'appréciation des risques, chaque fois que nécessaire, car elles permettent d'identifier les étapes critiques de la fabrication ou de l'utilisation des produits et contribuent à caractériser les risques une fois ceux-ci mis en évidence.

Dans une analyse de risque, les mêmes conclusions peuvent être obtenues avec des méthodes différentes. Lorsque les méthodes diffèrent d'un pays à l'autre, il convient de recourir, autant que possible, au concept d'équivalence, ces méthodes devant être validées de façon à s'assurer qu'elles aient une sensibilité comparable.

CONDITIONS DE FABRICATION

La fabrication de vaccins vétérinaires revêt des caractéristiques particulières qui doivent être prises en considération lors de la mise en œuvre et de l'évaluation du système d'assurance qualité. Compte tenu du grand nombre d'espèces animales existantes et des agents pathogènes qui leur sont liés, la diversité des produits est particulièrement grande, alors que les volumes de fabrication sont souvent modestes ; on travaille donc le plus souvent par groupes de produits. De plus, en raison de la nature même de cette fabrication (phases de culture, absence de stérilisation terminale, etc.), les produits doivent être particulièrement bien protégés d'une contamination ou d'une contamination croisée. L'environnement doit également être protégé, surtout lorsque la fabrication implique l'utilisation d'agents pathogènes ou d'agents biologiques exotiques. Il en va de même du personnel, qui doit bénéficier d'une excellente protection lorsque des agents biologiques pathogènes pour l'homme servent à cette fabrication.

Compte tenu de ces facteurs et de la variabilité inhérente aux produits immunologiques, le système d'assurance qualité est d'une importance cruciale. Il faut notamment que les vaccins soient fabriqués conformément à un

système codifié et reconnu, comprenant des spécifications relatives aux équipements, aux locaux, à la qualification du personnel, ainsi qu'un système de contrôle qualité et des inspections régulières.

Un système de contrôle des installations par des inspecteurs qualifiés et spécialisés, agréé par toutes les parties concernées, doit être mis en place pour garantir la confiance.

INFORMATIONS À FOURNIR LORS DE LA DEMANDE D'APPROBATION REGLEMENTAIRE CORRESPONDANTE DANS LE PAYS IMPORTATEUR

Le fabricant ou l'Autorité vétérinaire du pays exportateur doit mettre à disposition du pays importateur la pharmacopée qu'il ou elle utilise. Le pays importateur doit disposer de documents donnant des précisions sur les méthodes de contrôle de qualité utilisées et sur l'origine de chaque lot de matières premières. Les principales étapes du processus de fabrication des vaccins vétérinaires doivent être décrites en détail pour faciliter l'analyse de risque. L'analyse de risque doit se concentrer sur les parties du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché relatives à la qualité et à la sécurité. Les tests d'innocuité en laboratoire doivent porter sur des espèces cibles et non cibles afin d'obtenir suffisamment de données biologiques. Toutes les procédures de contrôle utilisées doivent correspondre à l'état des connaissances scientifiques au moment de leur emploi et être validées.

Dans la présentation de la méthode d'élaboration du produit fini doivent figurer une caractérisation adéquate des substances nécessaires à la préparation des lots de semence de travail, la description des traitements appliqués aux matières premières en vue d'éviter une contamination ainsi qu'un relevé des différentes étapes de la fabrication donnant lieu à des contrôles en cours de fabrication.

Les résultats des contrôles effectués en cours de fabrication comme sur le produit fini, ainsi que la sensibilité de ces tests, doivent être disponibles pour l'analyse de risque. La description étape par étape des procédures de contrôle doit également l'être.

CLASSIFICATION DES VACCINS VÉTÉRINAIRES

Pour les besoins de l'analyse de risque, les pays doivent établir un système de classification des vaccins vétérinaires fondé sur différents critères tels que les agents pathogènes utilisés comme principe actif, leurs caractéristiques propres ou le risque qu'ils présentent.

S'il s'agit de vaccins à vecteur vivant, l'innocuité du vecteur pour les espèces cibles et non cibles ainsi que pour l'homme doit être évaluée. Une attention particulière doit être accordée à un éventuel tropisme tissulaire ou à une modification de la gamme des hôtes du recombinant.

VACCINOVIOLANCE

Les pays exportateurs et les pays importateurs doivent s'assurer qu'un système fiable de vaccinovigilance (suivi post approbation) a été mis en place pour identifier le plus tôt possible tout problème grave rencontré lors de l'utilisation de vaccins vétérinaires. La vaccinovigilance doit être un processus continu et faire partie intégrante de toutes les réglementations applicables aux vaccins vétérinaires, en particulier aux vaccins vivants.

COMMUNICATION DU RISQUE

Le fabricant ou l'Autorité vétérinaire du pays exportateur doit fournir une information fiable à l'appui des demandes d'autorisation de mise sur le marché faites dans les pays importateurs. Les Autorités vétérinaires doivent s'échanger en permanence les données pertinentes concernant l'analyse de risque, les changements de la situation zoonositaire et la vaccinovigilance.

*
* *