

Arrêté Ministériel n° 2003-565 du 10 novembre 2003 portant modification de l'arrêté ministériel n° 2003-174 du 3 mars 2003 fixant les conditions d'expérimentation des médicaments vétérinaires

N° journal

7625

Date de publication

14/11/2003

Nous, Ministre d'Etat de la Principauté,

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

Vu l'arrêté ministériel n° 2003-174 du 3 mars 2003 fixant les conditions d'expérimentation des médicaments vétérinaires ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 29 octobre 2003 ;

Arrêtons :

Article Premier.

Le livre second de l'annexe II de l'arrêté ministériel n° 2003-174 du 3 mars 2003 fixant les conditions d'expérimentation des médicaments vétérinaires relatives aux normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques des médicaments vétérinaires est remplacé par le texte figurant en annexe du présent arrêté.

Art. 2.

Les dispositions du présent arrêté sont applicables à compter de l'entrée en vigueur de l'ordonnance souveraine rendant exécutoire l'Accord entre la Communauté européenne et la Principauté de Monaco sur l'application de certains actes communautaires au territoire de la Principauté de Monaco.

Art. 3.

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

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

Le Ministre d'Etat,
P. LECLERCQ.

ANNEXE II

Livre Second

Partie I - Evaluation des risques de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les semences mères utilisées pour la production de vaccins vétérinaires

Historique

Depuis 1993, les fabricants de médicaments vétérinaires immunologiques (MVI) sont tenus de se conformer à la " note explicative pour la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments vétérinaires ", telle qu'adoptée et périodiquement mise à jour par le Comité européen des médicaments vétérinaires (CMV).

En janvier 2001, le Comité européen des spécialités pharmaceutiques (CSP) et le CMV ont convenu d'harmoniser leurs notes explicatives respectives et de les fondre en une note explicative pour les médicaments à usage humain et vétérinaire. Le CMV, considérant que l'exclusion du lait et des dérivés du lait serait inappropriée pour les médicaments vétérinaires administrés aux ruminants, a ajouté la condition expresse que, lors de l'évaluation et de la minimisation des risques liés aux médicaments vétérinaires destinés à une utilisation chez les ruminants, des facteurs additionnels présentant une pertinence spécifique à ces seules espèces animales soient pris en compte par le demandeur et les autorités compétentes.

La présente annexe fait donc référence à la note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire (" note explicative conjointe du CSP et du CMV ").

Les semences utilisées pour produire des vaccins pour lesquels une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été déposée après le 1er octobre 2000 doivent respecter intégralement les exigences de la note explicative conjointe du CSP et du CMV (nouvelles semences). La présente annexe ne concerne donc que les semences utilisées pour produire des vaccins pour lesquels les demandes d'autorisation de mise sur le marché ont été déposées avant cette date (semences établies).

La présente annexe suppose que la conformité à la note explicative conjointe du CSP et du CMV élimine, dans toute la mesure du possible, le risque d'introduire une infectiosité d'encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) dans un médicament vétérinaire immunologique au cours du processus de fabrication par l'intermédiaire de l'utilisation de matières d'origine biologique couramment utilisées en production (comme du sérum et des produits sanguins, des tissus ou extraits tissulaires).

Si cette supposition est exacte, le seul risque dont il faut tenir compte est alors celui que présentent les matières utilisées comme semences mères et de travail.

Champ d'application du document.

La présente annexe considère les facteurs qui doivent être pris en compte lors de l'évaluation du risque que présentent les semences établies, de sorte qu'une évaluation du risque systématique et cohérente puisse être faite. Le terme " semences " inclut les semences mères et les semences de travail pour les virus, les micro-organismes, les parasites et les cellules. Les facteurs de risque individuels sont identifiés et la probabilité de leur présence est discutée en fonction de différents types de vaccins. Le cas échéant, les conséquences possibles du risque sont évaluées.

1. Risque de contamination des semences par une infectiosité d'EST

Probabilité d'une contamination

La contamination des semences peut être due soit à la matière première de l'agent ou de la lignée cellulaire, soit aux matières utilisées lors de la production et/ou du stockage de la semence.

Le risque de contamination par une infectiosité d'EST, que ce soit au niveau des matières premières ou durant la production d'une semence, peut être évalué en se référant à la note explicative conjointe du CSP et du CMV pour ce qui concerne l'origine de l'animal de départ, la nature des matières et le procédé utilisé pour produire ou traiter la semence ou toute matière utilisée au cours de sa production. Une attention particulière doit être portée aux espèces animales de départ, par rapport au risque d'EST à la fois chez les animaux de départ et chez les espèces auxquelles est destiné le produit. Un maximum

d'informations doit être collecté concernant la nature et la provenance des substances d'origine animale utilisées lors de l'isolement, du passage et du stockage des semences.

Concernant les semences, les facteurs suivants doivent être tout particulièrement pris en considération :

- la date à laquelle la semence a été isolée/établie par rapport à l'historique de l'ESB dans le pays d'origine des matières premières concernées. Cela s'applique tout particulièrement aux semences établies avant l'apparition de l'ESB. La Food and Drug Administration (FDA) considère que 1980 doit être l'année à partir de laquelle l'évaluation du risque doit être réalisée pour les matières premières d'origine animale provenant de pays européens ;
- dans le cas d'autres EST, comme la tremblante, l'historique des matières premières doit être examiné en relation avec celui de l'EST concernée, l'origine des matières et la sensibilité des espèces cibles ;
- l'historique des passages des matières biologiques et le fait qu'une infectiosité ait pu ou non être introduite subséquemment à l'isolement ou l'établissement de la semence. Cela concerne en particulier les semences de travail qui ont pu être établies après les semences mères, à un moment où le risque d'infectiosité des matières premières utilisées dans les milieux de production et autres était plus élevé ;
- les cultures cellulaires peuvent servir de substrat pour les virus des semences mères ou de travail, ou comme semences cellulaires mères ou de travail par elles-mêmes. Dans les deux cas, le risque de contamination sera en général plus élevé en cas d'utilisation de cultures cellulaires primaires et il faut alors se référer à la note explicative conjointe du CSP et du CMV pour ce qui concerne l'origine de la culture cellulaire ;
- il est probable que pour d'anciennes semences mères, certaines des informations requises ne soient pas disponibles, soit parce qu'elles n'ont jamais été enregistrées, soit qu'elles ont été perdues. Dans ces cas, il convient de procéder à une évaluation de l'importance potentielle des données manquantes en termes de risque global d'infectiosité d'EST. Des facteurs tels que le pays dans lequel les matières premières ont été manipulées à cette époque et les sources réelles ou probables de toute substance d'origine animale utilisée, doivent être pris en compte, parallèlement à tout historique pertinent des EST dans les pays ou chez les espèces concernés.

Conséquences

Dans de nombreux cas, le risque de contamination sera jugé faible ou extrêmement faible, en raison soit du moment auquel les semences ont été établies, soit de l'espèce d'origine des matières premières utilisées pour les produire. Toutefois, à moins qu'une totale conformité à la note explicative conjointe du CSP et du CMV puisse être certifiée et justifiée, le risque global de transmission que présentent les semences doit être évalué en tenant compte des facteurs énoncés ci-dessous.

2. Risque de propagation d'une infectiosité d'EST au cours du processus de fabrication

Actuellement, des données scientifiques indiquent qu'il est difficile de créer et de maintenir une infectiosité d'EST in vitro. En général, des titres élevés en matières infectieuses sont nécessaires pour provoquer in vitro les changements corrélés à l'infectiosité et des lignées cellulaires et des conditions in vitro spéciales sont nécessaires pour maintenir ces signes présumés d'infectiosité. Aucune étude n'a été publiée jusqu'ici démontrant la transmission de la maladie par l'intermédiaire de matières "infectieuses" générées in vitro.

Compte tenu des facteurs susmentionnés, le risque de propagation in vitro de l'infectiosité d'EST au cours de la fabrication de vaccins est probablement faible dans la plupart des cas.

Cependant, une infectiosité d'EST peut être transmise par inoculation expérimentale entre espèces, que le receveur soit ou non une espèce sensible à l'EST concernée. Une évaluation du risque prenant en compte cette incertitude doit donc être réalisée lorsque le procédé de fabrication fait lui-même intervenir une inoculation à des animaux et une collecte de matières dérivées de ces derniers. En outre, une évaluation du risque doit être effectuée dans les cas exceptionnels où un type de cellules particulier capable de propager in vitro l'infectiosité des EST (par exemple une lignée cellulaire neuronale) est utilisé comme semence ou pour la prolifération d'autres semences.

Dans ces cas, on doit se référer à la note explicative conjointe du CSP et du CMV et, dans des cas très exceptionnels, des données supplémentaires peuvent être requises pour évaluer directement s'il y a ou non un risque de propagation d'infectiosité d'EST.

3. Risque qu'une infectiosité présente dans les semences mères subsiste dans le produit fini et qu'il transmette l'infection

Le risque est relativement simple à estimer et sera variable selon la méthode de fabrication.

Pour les vaccins bactériens, il est en général possible d'évaluer par calcul de la dilution la quantité de semences susceptible d'être présente dans la récolte finale.

Pour les vaccins viraux, la quantité de matières premières restantes dépendra de la méthode utilisée pour le passage (dilution ou adsorption suivie d'une élimination par lavages des matières d'origine).

Il doit être possible d'estimer approximativement quelle proportion du volume initial d'inoculum peut subsister dans la récolte finale.

Cette estimation doit tenir compte de l'effet que toute étape ultérieure de purification peut avoir sur la quantité d'infectiosité restante, comme par exemple les étapes de lavage des bactéries récoltées, de centrifugation, de purification, de concentration, ainsi que la dilution du concentré d'antigène utilisée pour la formule finale.

Pour les vaccins obtenus par mélange de plusieurs lots en vrac, la quantité d'infectiosité potentielle résiduelle peut varier d'un lot à l'autre.

Pour la plupart des vaccins, les facteurs de dilution sont probablement élevés et la quantité d'infectiosité pouvant être présente dans la semence plutôt faible, ce qui conduira souvent à des quantités infiniment petites d'infectiosité potentielle subsistant dans le produit fini.

Toutefois, jusqu'à ce qu'aient été déterminées les doses infectieuses pour les différentes EST, le risque que présente l'infectiosité résiduelle ne peut être totalement négligé. En outre, pour les vaccins, il existe au moins un risque théorique d'infectiosité cumulée, dans la mesure où ils sont souvent administrés plus d'une fois au même animal.

Le risque de transmission d'une EST dû à la présence de semence contaminée résiduelle dans le vaccin fini dépendra principalement de l'espèce à laquelle le produit est administré et de la voie d'administration.

L'espèce d'origine de toute infectiosité potentielle doit être évaluée par rapport à l'espèce à laquelle le vaccin est destiné et à la présence ou à l'absence subséquente de barrières d'espèces à l'infectiosité.

La sensibilité aux EST expérimentales varie en fonction de la voie d'administration des matières infectieuses.

Les efficacités relatives de la transmission, classées par ordre décroissant, sont : voie intracérébrale, intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée/intradermique et orale/intragastrique.

L'efficacité par voie intramusculaire est présumée équivalente à celle de la voie intrapéritonéale.

Le risque de transmission est également lié à la dose administrée mais, par comparaison aux autres facteurs qui interviennent, il est peu probable que la dose soit un facteur majeur dans l'évaluation du risque global.

Evaluation du risque global

En combinant les évaluations des facteurs individuels, il doit être possible d'arriver à une évaluation du risque global pour les semences contenues dans un vaccin.

Conséquences pratiques

La présente annexe ne concerne pas les exigences pour les semences utilisées pour la production de vaccins dont les autorisations de mise sur le marché ont été déposées après le 1er octobre 2000. Toutes les matières utilisées pour le stockage et le passage de ces semences doivent respecter intégralement les exigences de la note explicative conjointe du CSP et du CMV.

Lorsqu'il s'agit de l'établissement d'une nouvelle semence mère, la note explicative conjointe du CSP et du CMV doit être suivie pour réduire au minimum le risque de contamination à la source.

Une très grande attention doit être portée aux facteurs tels que l'historique de l'EST de l'animal, le troupeau et le pays d'origine, le type de matières à partir desquelles la souche est isolée et toute mesure pouvant être prise pour réduire le risque à la fin du traitement subséquent.

La présente annexe précise dans quelles circonstances une évaluation complémentaire des risques doit être effectuée, ainsi que les facteurs que les fabricants doivent prendre en compte pour minimiser les risques de transmission des EST aux ruminants. Les fabricants peuvent opter pour l'obtention d'un certificat de conformité délivré par le Département européen pour la qualité des médicaments (DEQM) pour démontrer que les matières premières d'origine animale entrant dans le champ d'application de la note explicative conjointe du CSP et du CMV respectent les critères exigés. L'évaluation des risques dont il est question dans la présente annexe est une exigence indépendante de la procédure de certification.

Cette évaluation additionnelle des risques est exigée pour tous les produits destinés aux ruminants, que les fabricants aient obtenu ou non un certificat pour une ou plusieurs matières premières utilisées dans leur production, et doit être réalisée par le détenteur ou le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché.

Comme indiqué dans la note explicative conjointe du CSP et du CMV, les demandeurs d'une autorisation de mise sur le marché doivent tenir compte des toutes dernières informations scientifiques disponibles lors de la préparation de l'évaluation des risques. En cas d'évolution de l'état des connaissances ou de la situation de la maladie, les risques doivent être réévalués.

De même, la présente annexe sera mise à jour parallèlement à toute modification de la note explicative conjointe du CSP et du CMV.

Champ d'application

La présente annexe concerne l'utilisation de :

i) Substances d'origine animale qui entrent dans le champ d'application (paragraphe 2) de la note explicative conjointe du CSP et du CMV, lorsqu'elles sont utilisées pour la fabrication de médicaments vétérinaires destinés à être administrés à des ruminants, c'est-à-dire des bovins, ovins, caprins et cervidés ;

ii) Lait et dérivés du lait dans les conditions précisées ci-dessous.

Alors que le lait et les dérivés du lait sont spécifiquement non concernés par la note explicative

conjointe du CSP pour autant que le lait est obtenu à partir d'animaux sains et est propre à la consommation humaine, ces matières entrent dans le champ d'application de la présente annexe, lorsqu'elles sont utilisées dans les deux conditions suivantes, s'appliquant simultanément :

- le médicament vétérinaire est destiné à une administration par voie parentérale à un ruminant,

et

- le lait ou le dérivé de lait est utilisé comme source pour la production de la substance active, en tant qu'excipient, stabilisant ou composant de la formule finale (donc pas lorsqu'il est utilisé comme composant d'un milieu ou d'une solution utilisés au cours de la production de l'un des ingrédients finis).

Evaluation des risques

Les fabricants doivent évaluer les risques et justifier l'utilisation des substances entrant dans le champ d'application de la présente annexe, en tenant compte des facteurs énoncés ci-après.

Les fabricants doivent utiliser, dans la mesure du possible, des substances issues d'animaux non ruminants pour les produits destinés aux différentes espèces de ruminants. En cas d'impossibilité, ils doivent justifier l'utilisation de matières dérivées de ruminants.

Lorsque le lait et les dérivés du lait sont concernés par la présente annexe (voir paragraphe intitulé "Champ d'application" énoncé ci-dessus), leur pleine conformité à la note explicative conjointe du CSP et du CMV doit être démontrée pour ce qui concerne l'origine du lait et, le cas échéant, le traitement appliqué (tel que l'élimination des cellules).

L'utilisation de matériels à risque spécifiés (MRS) comme matières premières à un stade quelconque du procédé de production sera inacceptable pour les autorités compétentes dans pratiquement tous les cas, sauf dans des conditions très exceptionnelles. Uniquement lorsque l'analyse du rapport risque/bénéfice montre clairement qu'il est de l'intérêt de la santé publique et animale qu'un médicament vétérinaire particulier soit produit, l'utilisation de MRS sera autorisée.

Dans ces circonstances, les fabricants devront démontrer que l'utilisation de toute autre source possible pour les matières premières a été étudiée et écartée, et que toutes les mesures réalisables pour minimiser les risques ont été prises. Ces mesures incluront l'approvisionnement en matières premières à partir d'un pays officiellement classé comme étant indemne d'EST animales, l'utilisation d'animaux âgés de moins d'un an, une inspection ante mortem et, le cas échéant, la recherche d'infectiosité.

La présence de MRS en tant que contaminants d'autres matières premières d'origine animale est particulièrement critique pour les produits destinés aux ruminants. Un soin tout particulier doit être apporté pour garantir et pour décrire que des mesures et des systèmes de qualité sont en place pour assurer qu'aucune contamination par des MRS n'a lieu.

Le risque de transmission sera lié à la fois à la voie d'administration et à la quantité de matériels à risque pouvant être présents dans le produit fini.

Il convient de veiller à réduire au minimum le risque potentiel de transmission de la tremblante en s'approvisionnant en matières premières dérivées de petits ruminants entrant dans le champ d'application du présent avis écrit dans un pays indemne de tremblante ou en prenant d'autres mesures pour s'assurer que les troupeaux dont sont issus les animaux de départ sont bien surveillés et contrôlés pour ce qui concerne l'absence d'EST. Ces exigences ne s'appliquent donc pas aux substances telles que la lanoline, qui n'entrent pas dans le champ d'application, ni de la note explicative conjointe du CSP et du CMV, ni de la présente annexe.

Tous les facteurs énumérés ci-dessus doivent être spécifiquement pris en compte lors de l'évaluation des risques pour les semences utilisées pour un vaccin destiné aux ruminants, comme décrit dans l'avis EMEA/CVMP/019/01 du CMV.

Conséquences pratiques

La démonstration de la conformité des matières premières utilisées pour la production de médicaments vétérinaires doit reposer, dans la mesure du possible, sur la délivrance d'un certificat de conformité par le Département européen pour la qualité des médicaments précité, après évaluation d'un ensemble de données soumis par le fabricant de la matière première visant à démontrer que les exigences de la note explicative conjointe du CSP et du CMV sont respectées.

Lorsque le détenteur d'une autorisation des mise sur le marché veut démontrer la conformité d'un médicament vétérinaire destiné à des ruminants pour lequel il a obtenu des certificats du DEQM pour toutes les matières premières pertinentes, les certificats doivent être présentés accompagnés d'une évaluation des risques qui prend en compte les facteurs de risque supplémentaires mentionnés dans la présente annexe.

Lorsque le détenteur d'une AMM veut démontrer la conformité d'un médicament vétérinaire destiné à des ruminants pour lequel il n'a pas obtenu de certificats du DEQM pour l'ensemble des substances pertinentes, il peut présenter les certificats pour les substances qui en ont obtenu.

Pour les matières premières (y compris les dérivés du lait, le cas échéant) pour lesquelles il n'a pas de certificats, le demandeur doit soumettre les données nécessaires pour démontrer que les matières premières respectent les exigences de la note explicative conjointe du CSP et du CMV, accompagnées d'une évaluation des risques qui tient compte des facteurs de risque supplémentaires mentionnés dans la présente annexe pour le médicament vétérinaire pris dans sa globalité.

(1) Il a été démontré que les chats et autres félidés sont également sensibles aux EST lorsqu'ils sont exposés à l'infectiosité par voie orale. Bien qu'il n'y ait pas d'exigences supplémentaires pour les

produits destinés à ces espèces, les fabricants doivent tenir compte, le cas échéant, de tout problème particulier lié au risque d'EST pour les félinés.

TOUS DROITS RESERVÉS MONACO 2016