

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ ET DE LA VILLE

Arrêté du 5 septembre 1994 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires

NOR : SPSP9402814A

Le ministre d'Etat, ministre des affaires sociales, de la santé et de la ville, et le ministre de l'agriculture et de la pêche,

Vu le règlement n° 2377/90/C.E.E. du Conseil des communautés européennes établissant une procédure pour la fixation des limites maximales de résidus de médicament vétérinaire dans les aliments d'origine animale ;

Vu la directive n° 67/548/C.E.E. du Conseil des communautés européennes concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses, modifiée par la directive n° 91/632/C.E.E. de la commission ;

Vu la directive n° 78/25/C.E.E. du Conseil des communautés européennes relative au rapprochement des législations dans les Etats membres concernant les matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration ;

Vu la directive n° 87/18/C.E.E. du Conseil des communautés européennes concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques ;

Vu la directive n° 88/320/C.E.E. du Conseil des communautés européennes concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire ;

Vu la directive n° 90/676/C.E.E. du Conseil des communautés européennes modifiant la directive n° 81/851/C.E.E. concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux médicaments vétérinaires ;

Vu la directive n° 92/18/C.E.E. de la Commission des communautés européennes modifiant l'annexe de la directive n° 81/852/C.E.E. du conseil relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxicopharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires ;

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 513-1, L. 617-1, L. 617-2, L. 617-18, R. 5146-18, R. 5146-25 et R. 5146-28 à R. 5146-31 ;

Vu le décret n° 87-848 du 19 octobre 1987 relatif aux expériences pratiquées sur les animaux de laboratoire,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – Les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques des médicaments vétérinaires sont fixés par les dispositions figurant en annexe du présent arrêté.

Art. 2. – L'arrêté du 8 janvier 1986 fixant le protocole applicable aux essais analytiques des médicaments vétérinaires est abrogé.

Art. 3. – L'arrêté du 4 juillet 1977, modifié par l'arrêté du 8 janvier 1986, fixant le protocole applicable aux essais toxicologiques et pharmacologiques des médicaments est abrogé.

Art. 4. – L'arrêté du 4 juillet 1977, modifié par l'arrêté du 8 janvier 1986, fixant le protocole applicable aux essais cliniques des médicaments vétérinaires est abrogé.

Art. 5. – Le directeur général de la santé au ministère chargé de la santé et le directeur général de l'alimentation au ministère chargé de l'agriculture et de la pêche sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 5 septembre 1994.

Le ministre d'Etat, ministre des affaires sociales, de la santé et de la ville,

*Pour le ministre et par délégation :
Par empêchement du directeur général de la santé :*

*Le chef de service,
A. MOREL*

Le ministre de l'agriculture et de la pêche,

*Pour le ministre et par délégation :
Par empêchement du directeur général de l'alimentation :
Le chef de service,
F. FOURNIE*

ANNEXE

Introduction

Les renseignements et documents qui doivent être joints à une demande d'autorisation de mise sur le marché soumise en application de l'article L. 617-1 du code de la santé publique sont présentés conformément aux dispositions prévues par la présente annexe et en tenant compte des instructions formulées dans la version en vigueur

de l'avis aux demandeurs d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage vétérinaire publié par la Commission européenne.

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

Toute information utile pour l'évaluation du médicament concerné, qu'elle soit favorable ou défavorable, doit être jointe à la demande. Il convient notamment de fournir tous les détails pertinents concernant tout contrôle ou essai incomplet ou abandonné relatif au médicament vétérinaire. De plus, une fois l'autorisation de mise sur le marché accordée, toute information relative à l'évaluation du rapport bénéfice/risque qui ne se trouve pas dans la demande d'origine doit être communiquée immédiatement aux autorités compétentes.

Toutes les expériences menées sur des animaux de laboratoire doivent être réalisées en conformité avec les dispositions du décret n° 87-848 du 19 octobre 1987 relatif aux expériences pratiquées sur les animaux de laboratoire.

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

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

Toutes les données importantes sont résumées en annexe au rapport d'expert et, dans la mesure du possible, présentées sous forme de tableaux ou de graphiques. Le rapport d'expert et les résumés comportent des références précises aux informations qui se trouvent dans la documentation de base.

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

Les dispositions prévues au titre I^{er} de la présente annexe s'appliquent aux médicaments vétérinaires autres que les médicaments vétérinaires immunologiques.

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

TITRE I^{er}

EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES AUTRES QUE LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES IMMUNOLOGIQUES

Première partie

Essais analytiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)

Le compte rendu des essais physico-chimiques, biologiques et microbiologiques présentés à l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché décrit objectivement les constatations et les résultats qualitatifs et quantitatifs obtenus. L'expert se prononce sur la conformité du produit à la composition déclarée et sur la valeur des méthodes de contrôle qui seront utilisées par le fabricant.

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

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

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

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

A. - Compositions qualitative et quantitative des médicaments

1. Description qualitative

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

- du ou des principes actifs ;
- du ou des composants de l'excipient, quelle que soit la nature et quelle que soit la quantité mise en œuvre, y compris les colorants, conservateurs, adjuvants, stabilisants, épaississants, émulsifiants, correcteurs du goût, aromatisants, etc. ;
- des éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être ingérés ou plus généralement administrés à l'animal tels que capsules, gélules, etc.

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

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

- pour les produits figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à la Pharmacopée française lorsque les fabrications sont exécutées sur le territoire national, obligatoirement la dénomination principale retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite Pharmacopée ;
- pour les autres produits, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (O.M.S.), pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, de la dénomination scientifique exacte ; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de dénomination scientifique exacte seront désignés par une évocation de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles ;
- pour les matières colorantes, la désignation par le numéro « E » qui leur est affecté par la directive n° 78/25/C.E.E. du Conseil du 12 décembre 1977 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration.

3. Composition quantitative

3.1. Pour donner la « composition quantitative » de tous les composants du médicament, il faut selon la forme pharmaceutique préciser :

- pour les principes actifs, le poids ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de poids ou de volume.

Les unités d'activité biologique sont utilisées pour les produits qui ne peuvent être définis chimiquement. Lorsque l'Organisation mondiale de la santé a défini une unité internationale d'activité biologique, celle-ci est utilisée. Les unités d'activité biologique qui n'ont fait l'objet d'aucune publication sont exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance.

Chaque fois que possible, l'activité biologique par unité de poids est indiquée :

- pour les constituants de l'excipient, le poids ou le volume de chacun d'eux.

Ces indications sont complétées :

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

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

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

4. Développement galénique

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

B. - Description du mode de préparation

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

A cet effet, elle comporte au minimum :

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

C. - Contrôle des matières premières

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

Dans le cas :

- d'un principe actif qui n'est pas décrit dans la Pharmacopée européenne, ou dans la Pharmacopée française, ou dans celle d'un autre Etat membre ;
- d'un principe actif décrit dans la Pharmacopée européenne ou, à défaut, dans la Pharmacopée française, ou dans la Pharmacopée d'un autre Etat membre, lorsqu'il est produit selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans la monographie et pour lequel la monographie ne permet donc pas un contrôle adéquat de la qualité,

fabriqué par une personne autre que le demandeur, ce dernier peut prendre les dispositions nécessaires pour que la description détaillée des procédés de fabrication, le contrôle de qualité en cours de fabrication et la validation des procédés soient fournis directement aux autorités compétentes par le fabricant du principe actif. Dans ce cas, le fabricant doit cependant fournir au demandeur toutes les données nécessaires qui permettront à ce dernier d'assurer sa propre responsabilité relative au médicament. Le producteur doit s'engager par écrit vis-à-vis du demandeur à garantir la constance de fabrication d'un lot à l'autre et à ne pas procéder à une modification du procédé de fabrication ou des spécifications sans le tenir informé. Les documents et renseignements à l'appui d'une telle modification sont fournis aux autorités compétentes.

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

1.1. Matières premières inscrites dans les Pharmacopées.

Les monographies de la Pharmacopée européenne s'imposent pour tous les produits y figurant. Pour les autres produits, les monographies de la Pharmacopée française s'imposent lorsque les fabrications sont exécutées sur le territoire national.

Lorsque la fabrication est effectuée dans un autre Etat membre, référence peut être faite à la Pharmacopée de cet Etat.

La description des méthodes analytiques peut être remplacée par la référence détaillée à la Pharmacopée en question.

Toutefois, lorsqu'une matière première inscrite dans une Pharmacopée a été préparée selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non contrôlées dans la monographie, ces

impuretés doivent être signalées avec l'indication des limites maximales admissibles et une procédure d'analyse appropriée doit être décrite.

Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences de la directive n° 78/25/C.E.E.

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

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

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

1.2. Matières premières non inscrites dans une Pharmacopée.

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

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

b) La définition de la substance conforme à celle qui est retenue pour la Pharmacopée européenne est accompagnée de toutes les justifications nécessaires, notamment en ce qui concerne la structure moléculaire, s'il y a lieu ; celle-ci doit alors être accompagnée d'une description appropriée de la méthode de synthèse. En ce qui concerne les produits ne pouvant être définis que par leur mode de préparation, celui-ci doit être suffisamment détaillé pour caractériser un produit constant quant à sa composition et à ses effets ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

D. - Contrôles sur les produits intermédiaires de la fabrication

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

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

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

E. - Contrôles du produit fini

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

La demande d'autorisation de mise sur le marché énumère les essais qui sont pratiqués en routine sur chaque lot de produit fini. La fréquence des essais qui ne sont pas pratiqués en routine est indiquée. Les limites d'acceptation des résultats à la libération des lots doivent être indiquées.

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

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

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

1. Caractères généraux du produit fini

Certains contrôles des caractères généraux d'un produit figurent obligatoirement parmi les essais du produit fini. Ces contrôles portent, chaque fois qu'il y a lieu, sur la détermination des poids moyens et des écarts maximaux, sur les caractères pharmacotechniques ou microbiologiques, sur les caractères organoleptiques et sur les caractères physiques tels que densité, pH, indice de réfraction, etc. Pour chacun de ces caractères, des normes et limites doivent être définies, dans chaque cas particulier, par le demandeur sauf si elles sont définies par la Pharmacopée.

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

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

2. Identification et dosage du ou des principes actifs

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

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

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

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

Un essai d'activité biologique *in vitro* ou *in vivo* est obligatoire lorsque les méthodes physico-chimiques sont insuffisantes pour renseigner sur la qualité du produit. Chaque fois que cela sera possible, un tel essai comprendra des standards de référence et une analyse statistique permettant la détermination des intervalles de confiance. Lorsque ces essais ne peuvent être faits sur le produit fini, ils peuvent être réalisés à un stade intermédiaire, le plus tard possible dans le procédé de fabrication.

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

3. Identification et dosage des constituants de l'excipient

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

La technique présentée pour l'identification des colorants doit permettre de vérifier qu'ils figurent sur la liste annexée à la directive n° 78/25/C.E.E. visée ci dessus.

Font obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur et d'un essai limite inférieur les agents conservateurs et d'un essai limite supérieur tout autre constituant de l'excipient susceptible d'avoir une action défavorable sur les fonctions organiques ; l'excipient fait obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur et d'un essai limite inférieur s'il est susceptible d'avoir une action sur la biodisponibilité d'une substance active, à moins que la biodisponibilité ne soit garantie par d'autres essais appropriés.

4. Essais d'innocuité

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

F. - Contrôles de stabilité

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

Dans le cas de prémélanges pour aliments médicamenteux, il est également nécessaire de présenter les renseignements concernant la

durée de validité des aliments médicamenteux fabriqués à partir de ces prémélanges conformément au mode d'emploi préconisé.

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

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

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

Les conclusions doivent comporter les résultats des analyses justifiant la durée de validité proposée dans des conditions normales ou, le cas échéant, des conditions particulières de conservation recommandées et les spécifications du produit fini à la fin de la durée de validité dans ces mêmes conditions de conservation.

Le taux maximal acceptable en produits de dégradation à la fin de la durée de validité doit être indiqué.

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

Deuxième partie

Essais d'innocuité et étude des résidus

Le demandeur doit veiller à ce que les essais soient exécutés en conformité avec les dispositions relatives aux bonnes pratiques de laboratoire.

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

A. - Essais d'innocuité

CHAPITRE I^{er}

Conduite des essais

1. Introduction

La documentation sur l'innocuité doit mettre en évidence :

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

2. Les éventuels effets indésirables sur l'homme associés aux résidus du médicament vétérinaire contenus dans les denrées alimentaires provenant des animaux traités et les inconvénients de ces résidus pour la transformation industrielle des denrées alimentaires ;

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

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

Tous les résultats doivent être fiables et généralisables. Dans la mesure où cela paraît justifié, des procédés mathématiques et des tests statistiques seront utilisés pour l'élaboration des méthodes expérimentales et l'appréciation des résultats. En outre, il est nécessaire d'éclairer les cliniciens sur la possibilité d'utiliser le produit en thérapeutique et sur les dangers liés à son emploi.

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

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

2. Pharmacologie

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

Cependant, les études pharmacologiques peuvent également participer à l'élucidation des phénomènes toxicologiques. En outre, les effets pharmacologiques qui apparaissent en l'absence de réponse toxique, ou à une dose inférieure à la dose toxique doivent être pris en compte lors de l'appréciation de l'innocuité d'un médicament.

C'est pourquoi, la documentation relative à l'innocuité doit toujours être précédée d'une description détaillée des recherches pharmacologiques pratiquées sur des animaux de laboratoire et de toutes

les observations pertinentes effectuées au cours des études cliniques portant sur l'animal de destination.

3. Toxicologie

3.1. Toxicité par administration unique.

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

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

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

Ces études doivent normalement être effectuées sur deux espèces de mammifères au moins. L'une des espèces de mammifères peut, s'il y a lieu, être remplacée par l'espèce animale à laquelle le médicament est destiné. Au moins deux voies d'administration différentes doivent normalement être étudiées, l'une d'elles devant être identique ou équivalente à celle préconisée pour l'animal de destination. S'il est prévu que l'homme peut être exposé à des quantités non négligeables du médicament, par exemple par inhalation ou par contact avec la peau, les voies d'administration en cause doivent être étudiées.

De nouveaux protocoles d'essai de toxicité par administration unique visant à réduire le nombre d'animaux utilisés et les souffrances auxquelles ils sont exposés sont constamment développés. Les études pratiquées selon ces nouvelles procédures sont acceptées pourvu qu'elles soient validées d'une manière appropriée, de même que les études pratiquées conformément à des lignes directrices établies et reconnues à l'échelon international.

3.2. Toxicité par administration répétée.

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

Dans le cas de substances ou de médicaments exclusivement destinés à des animaux qui ne produisent pas de denrées alimentaires pour la consommation humaine, il suffit normalement d'effectuer une étude de toxicité par administration répétée sur une espèce animale de laboratoire. Cette étude peut être remplacée par une étude portant sur l'animal de destination. Le choix du rythme et de la voie d'administration ainsi que de la durée de l'étude doit tenir compte des conditions d'utilisation clinique proposées. La personne qui dirige et surveille la réalisation des essais doit justifier l'étendue et la durée des essais ainsi que les doses choisies.

Dans le cas de substances ou de médicaments destinés à des animaux produisant des denrées alimentaires, l'étude doit être pratiquée sur deux espèces, au moins, dont l'une ne doit pas appartenir à l'ordre des rongeurs. La personne qui dirige et surveille la réalisation des essais doit justifier le choix des espèces en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques relatives au métabolisme du produit chez l'animal et chez l'homme. La substance soumise à l'essai doit être administrée par voie orale. La durée de l'essai doit être de quatre-vingt-dix jours au minimum. La personne qui dirige et surveille la réalisation des essais doit clairement indiquer les raisons du choix du mode et du rythme des administrations ainsi que de la durée des essais.

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

L'appréciation des effets toxiques est faite sur la base de l'examen du comportement, de la croissance, de la formule sanguine et des épreuves fonctionnelles, particulièrement celles qui se rapportent aux organes excréteurs, ainsi que sur la base des comptes-rendus nécropsiques accompagnés des examens histologiques qui s'y rattachent. Le type et l'étendue de chaque catégorie d'examen sont choisis compte tenu de l'espèce animale utilisée et de l'état des connaissances scientifiques.

Dans les cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions du présent arrêté, les essais par administration répétée peuvent, sur justification de la personne qui dirige et surveille la réalisation des essais, être simplifiés d'une manière adéquate, sauf dans le cas où l'exa-

men des toxicités aiguë et subaiguë a révélé des phénomènes de potentialisation ou des effets toxiques nouveaux.

3.3. Tolérance chez l'animal de destination.

Il convient de fournir une description détaillée de tous les signes d'intolérance observés au cours des études pratiquées chez l'animal de destination en conformité avec les exigences énoncées dans la troisième partie, chapitre I^{er}, section B, du présent titre. Les études effectuées, les doses pour lesquelles il se manifeste une intolérance et les espèces et races en cause doivent être identifiées. Toute altération physiologique imprévue doit également faire l'objet d'une description détaillée.

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

3.4.1. Etude des effets au niveau de la reproduction.

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

Dans le cas de substances ou de médicaments destinés à des animaux produisant des denrées alimentaires, l'étude des conséquences sur la reproduction doit être pratiquée sur une espèce au moins, appartenant généralement à l'ordre des rongeurs, et porter sur deux générations. La substance ou le médicament à l'étude est administré à des animaux mâles et femelles à des intervalles de temps déterminés précédant l'accouplement. L'administration doit être poursuivie jusqu'au sevrage des animaux de la génération F2. Il convient d'utiliser au moins trois doses différentes. La dose la plus élevée doit normalement être choisie de façon à faire apparaître des effets nocifs. Les doses les plus faibles ne doivent produire aucun signe de toxicité.

L'appréciation des effets sur la reproduction est faite sur la base de l'examen de la fécondité, de la gestation et du comportement maternel ; l'allaitement, la croissance et le développement sont observés chez les animaux de génération F1 de la conception à la maturité ; le développement des animaux de génération F2 est étudié jusqu'au sevrage.

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

Dans le cas de substances ou de médicaments destinés aux animaux producteurs d'aliments, des études des effets embryotoxiques/fœtotoxiques, dont la tératogénicité, doivent être effectuées. Ces études seront menées sur au moins deux espèces de mammifères, généralement un rongeur et le lapin. Les détails de l'expérimentation (nombre d'animaux, doses, heure d'administration et critères d'évaluation des résultats) dépendront de l'état des connaissances scientifiques à la date où la demande est déposée et du degré de signification statistique que les résultats doivent atteindre. Les études mentionnées aux paragraphes 3.4.1 et 3.4.2 peuvent être menées sur les mêmes lots de rongeurs.

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

3.5. Mutagénicité.

L'épreuve de mutagénicité est destinée à apprécier s'il est possible qu'un produit induise des altérations du matériel génétique.

Il convient d'évaluer les propriétés mutagènes éventuelles de toute nouvelle substance destinée à être utilisée dans des médicaments vétérinaires.

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

3.6. Carcinogénicité.

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

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

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

3.7. Dérogations.

Dans le cas où un médicament est destiné à un usage topique, la résorption doit être étudiée chez l'animal de destination. S'il est prouvé que la résorption est négligeable, les essais de toxicité par administration répétée, les essais de toxicité sur la fonction reproductrice et les essais de carcinogénicité peuvent être supprimés, sauf dans le cas où :

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

4. Autres prescriptions

4.1. Immunotoxicité.

Lorsque les effets observés chez l'animal au cours des études de toxicité par administration répétée comprennent des altérations du poids et/ou des propriétés histologiques des organes lymphoïdes et des transformations cellulaires des tissus lymphoïdes (moelle osseuse ou leucocytes du sang périphérique), il incombe à la personne qui dirige et surveille la réalisation des essais d'apprécier la nécessité d'effectuer des travaux complémentaires sur les actions du produit sur le système immunitaire.

L'élaboration de ce type d'études et l'appréciation des résultats doivent tenir compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

4.2. Propriétés microbiologiques des résidus.

4.2.1. Effets éventuels sur la flore intestinale humaine.

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

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

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

4.3. Observations chez l'homme.

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

5. Ecotoxicité

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

5.2. Il est obligatoire d'effectuer une évaluation de l'écotoxicité pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché relative à un médicament vétérinaire autre que les demandes déposées conformément aux dispositions de l'article 5, deuxième alinéa, point 10, de la directive n° 81/851/C.E.E., modifiée par la directive n° 90/676/C.E.E.

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

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

5.4. Lors de la seconde étape, il incombe à la personne qui dirige et surveille la réalisation des essais de décider s'il est nécessaire

d'effectuer des recherches complémentaires spécifiques sur les effets du produit sur des écosystèmes particuliers compte tenu de l'importance et de la durée de l'exposition de l'environnement au produit et des renseignements sur ses propriétés physiques, chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques obtenus au cours des autres essais et épreuves exigés par le présent arrêté.

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

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

Ces recherches complémentaires portant, selon le cas, sur le médicament vétérinaire et/ou la ou les substances actives et/ou les métabolites excrétés, doivent être effectuées à l'aide des méthodes décrites à l'annexe V de la directive n° 67/548/C.E.E. du conseil, modifiée par la directive n° 91/632/C.E.E. de la commission, ou, lorsque les méthodes précitées ne sont pas adaptées, à l'aide d'autres méthodes reconnues à l'échelon international. Le nombre d'essais réalisés, les types d'essais choisis et les critères d'appréciation des résultats dépendent de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

CHAPITRE II

Présentation des renseignements et documents

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

1. Renseignements relatifs à la substance

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

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

2. Description et analyse des protocoles et études

a) Un plan expérimental détaillé avec la justification de la suppression éventuelle de certains essais prévus ci-dessus, une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés, en précisant l'espèce, la race et la souche des animaux et, si possible, leur nombre et les conditions d'hébergement et d'alimentation adoptées, en mentionnant, entre autres, s'ils sont exempts d'organismes pathogènes spécifiés (S.P.F.) ;

b) Tous les résultats obtenus, favorables et défavorables. Les données originales sont détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. A titre d'explication, les résultats peuvent être accompagnés d'exemples ;

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

d) Une discussion objective des résultats aboutissant à des conclusions relatives à l'innocuité du produit, en particulier les marges de sécurité chez l'animal soumis à l'essai et l'animal de destination, les effets secondaires possibles, le domaine d'utilisation, les doses actives et les incompatibilités éventuelles ;

e) Une description détaillée et une discussion approfondie des résultats de l'étude portant sur l'innocuité des résidus dans les

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

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

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

h) Tous les éléments nécessaires pour éclairer le mieux possible le clinicien sur l'utilité du produit proposé. La discussion sera complétée par des suggestions relatives aux effets secondaires et aux possibilités de traitement des intoxications aiguës chez l'animal de destination.

3. Rapport d'expert final

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

B. - Etude des résidus

CHAPITRE I^{er}

Conduite des essais

1. Introduction

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

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

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

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

1. Dans quelle mesure et pendant combien de temps les résidus de médicaments vétérinaires persistent dans les tissus des animaux traités ou dans les denrées alimentaires qui en proviennent ;

2. La possibilité de définir des délais d'attente réalistes, pouvant être respectés dans les conditions d'élevage utilisées et susceptibles d'écarter tout risque pour la santé du consommateur de denrées alimentaires provenant d'un animal traité ou inconvénient pour la transformation industrielle des denrées alimentaires ;

3. L'existence de méthodes de contrôle utilisables en routine, permettant de vérifier le respect du délai d'attente.

2. Métabolisme et cinétique des résidus

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

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

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

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

La distribution du médicament dans le corps de l'animal de destination doit être décrite ; la possibilité de fixation aux protéines plasmatiques ou le passage dans le lait ou dans les œufs

ainsi que l'accumulation de composés lipophiles doivent être étudiés.

Les voies d'excrétion du produit par l'animal de destination doivent être décrites. Les principaux métabolites doivent être identifiés et caractérisés.

2.2. Déplétion des résidus.

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

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

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

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

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

Les caractéristiques suivantes de la méthode doivent être indiquées :

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

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

CHAPITRE II

Présentation des renseignements et documents

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

1. Renseignements relatifs au médicament

Il convient de fournir une description détaillée du médicament comprenant :

- la composition ;
- le degré de pureté ;
- l'identification du lot ;
- la relation avec le produit fini ;
- l'activité spécifique et la pureté isotopique des substances marquées ;
- la position des atomes marqués dans la molécule.

2. Description et analyse des protocoles et études

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

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

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

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

contiennent pas de résidus susceptibles de constituer un danger pour le consommateur.

3. Rapport d'expert final

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

Troisième partie

Essais précliniques et cliniques

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

CHAPITRE I^{er}

Exigences d'ordre préclinique

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

A. - Pharmacologie

1. Pharmacodynamie

Cette étude doit être effectuée en suivant deux principes distincts.

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

D'autre part, la personne qui dirige et surveille la réalisation des essais doit fournir une appréciation pharmacologique globale du principe actif, en visant spécialement la possibilité d'effets secondaires. En général, il convient d'explorer les principales fonctions organiques.

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

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

Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité et la personne qui dirige et surveille la réalisation des essais doit démontrer leur validité. Les données expérimentales sont présentées d'une manière claire et, pour certains types d'essais, leur signification statistique doit être fournie.

Sauf justification appropriée, toute modification quantitative des effets due à une administration répétée doit également être étudiée.

Les associations médicamenteuses peuvent résulter soit de données pharmacologiques, soit d'indications cliniques. Dans le premier cas, les études de pharmacodynamie et/ou de pharmacocinétique doivent mettre en lumière les interactions qui permettent de préconiser l'association pour l'usage clinique. Dans le second cas, la justification scientifique de l'association médicamenteuse étant demandée à l'expérimentation clinique, il convient de rechercher si les effets attendus de l'association peuvent être mis en évidence chez l'animal et de contrôler au minimum l'importance des effets secondaires. Si une association renferme une substance active nouvelle, cette dernière doit avoir fait l'objet d'une étude approfondie préalable.

2. Pharmacocinétique

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

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

i) Les études pharmacocinétiques descriptives qui permettent l'évaluation de paramètres fondamentaux tels que la clairance corporelle, le ou les volumes de distribution, le temps moyen de résidence, etc. ;

ii) L'utilisation de ces paramètres pour étudier la relation entre la posologie, la concentration dans le plasma et dans les tissus et les effets pharmacologiques, thérapeutiques ou toxiques.

Les études pharmacocinétiques réalisées chez l'animal de destination sont en règle générale nécessaires pour utiliser les médicaments

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

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

Biodisponibilité/bioéquivalence

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

- lorsqu'une nouvelle formulation d'un médicament est comparée à une formulation existante ;
- lorsqu'une nouvelle méthode ou une nouvelle voie d'administration est comparée avec celle qui est déjà établie ;
- dans tous les cas mentionnés à l'article 5, second alinéa, point 10, i) et iii), de la directive n° 81/851/C.E.E., modifiée par la directive n° 90/676/C.E.E..

B. - Tolérance chez l'animal de destination

Cette étude doit être effectuée chez toutes les espèces animales auxquelles le médicament est destiné. Elle a pour objet de réaliser des essais de tolérance locale et générale permettant de fixer une dose maximale tolérée suffisamment importante pour établir une marge de sécurité adéquate et de décrire les symptômes cliniques d'intolérance par la ou les voies d'administration recommandées dans la mesure où ils peuvent être observés en augmentant la dose thérapeutique et/ou la durée du traitement. Le protocole des expérimentations doit comprendre un maximum de précisions sur les effets pharmacologiques attendus et les effets indésirables, ceux-ci devant être estimés en tenant compte du prix unitaire des animaux utilisés, qui peut être très élevé.

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

C. - Résistance

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

CHAPITRE II

Exigences d'ordre clinique

1. Principes généraux

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

Sauf justification, les essais cliniques doivent être conduits en utilisant des animaux témoins (essais cliniques contrôlés). Il y a lieu de comparer l'effet thérapeutique obtenu avec celui d'un placebo ou avec une absence de traitement et/ou avec l'effet d'un médicament autorisé déjà utilisé et dont l'effet thérapeutique est connu. Tous les résultats obtenus, qu'ils soient positifs ou négatifs, doivent être indiqués.

Les méthodes utilisées pour établir le diagnostic doivent être précisées. Les résultats doivent être présentés en ayant recours à des critères cliniques quantitatifs ou conventionnels. Des méthodes statistiques appropriées doivent être utilisées et justifiées.

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

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

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

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

a) Les indications prévues pour le médicament en question se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir des renseignements complets ;

b) L'état d'avancement de la science ne permet pas de donner des renseignements complets,

la demande d'autorisation de mise sur le marché :

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

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

2. Conduite des essais

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

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

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

CHAPITRE III

Renseignements et documents

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

Tous les documents relatifs aux essais précliniques et cliniques doivent être suffisamment détaillés pour permettre une appréciation objective. Toutes les recherches et tous les essais doivent être rapportés, qu'ils soient favorables ou défavorables au demandeur.

1. Fiches d'observations précliniques

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

- a) Des essais démontrant les actions pharmacologiques ;
- b) Des essais démontrant les mécanismes pharmacologiques responsables de l'effet thérapeutique ;
- c) Des essais démontrant les principaux processus pharmacocinétiques.

Tout résultat inattendu apparaissant au cours de l'essai doit faire l'objet d'une description détaillée.

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

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

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

2. Fiches d'observations cliniques

Tous les renseignements doivent être fournis par chacune des personnes qui dirigent et surveillent la réalisation des essais au moyen de fiches d'observations cliniques, individuelles pour les traitements individuels et collectives pour les traitements collectifs.

Les renseignements fournis sont présentés comme suit :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Résumé et conclusions des observations cliniques

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai doit enfin dégager des conclusions générales et se prononcer, dans le cadre de l'expérimentation, sur l'innocuité du médicament dans les conditions d'utilisation envisagées, sur son effet thérapeutique avec

toutes les précisions utiles sur ses indications et contre-indications, sa posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, sur les interactions constatées avec d'autres médicaments ou additifs alimentaires, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques de surdosage.

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

4. Rapport d'expert final

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

TITRE II

EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES IMMUNOLOGIQUES

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

Première partie

Essais analytiques

(physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)

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

La ou les procédures d'analyse doivent être suffisamment détaillées pour être reproductibles lors des contrôles effectués à la demande des autorités compétentes ; le matériel particulier qui pourrait être employé doit faire l'objet d'une description suffisante, avec schéma éventuel à l'appui. Si nécessaire, la formule des réactifs de laboratoire doit être complétée par le mode de préparation. Pour des procédures d'analyse figurant à la Pharmacopée européenne ou à la Pharmacopée d'un Etat membre de l'Union européenne, cette description peut être remplacée par une référence précise à la pharmacopée en question.

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

A. - Compositions qualitative et quantitative des composants

1. Composition qualitative

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

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

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

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

- pour les produits figurant à la Pharmacopée européenne ou à défaut, à la Pharmacopée française, obligatoirement la dénomination principale retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite pharmacopée ;
- pour les autres produits, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (O.M.S.), pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, de la dénomination scientifique exacte ; les produits dépourvus de dénomination commune internationale

nale ou de dénomination scientifique exacte seront désignés par une évocation de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles ;

- pour les matières colorantes, la désignation par le numéro « E » qui leur est affecté par la directive n° 78/25/C.E.E. du conseil du 12 décembre 1977 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration.

3. Composition quantitative

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

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

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

4. Développement galénique

Le choix de la composition, des constituants et du conditionnement primaire doit être expliqué et justifié par des données scientifiques relatives au développement galénique. Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués. L'efficacité de tout système de conservateur utilisé doit être démontrée.

B. - Description du mode de préparation du produit fini

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

A cet effet, elle comporte au minimum :

- les diverses étapes de fabrication (y compris les procédures de purification) permettant d'apprécier la reproductibilité de la méthode de fabrication et les risques d'effets indésirables associés au produit fini, telle une contamination microbiologique ;
- en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité et de constance de tous les lots de produit fini ;
- la mention des produits qui ne sont pas retrouvés au cours de la fabrication ;
- une description détaillée de la réalisation du mélange des différentes substances avec indication quantitative de toutes les substances utilisées ;
- la désignation des stades de fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication.

C. - Production et contrôle des matières premières

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

Dans le cas :

- d'un principe actif qui n'est pas décrit dans la Pharmacopée européenne, ou dans la Pharmacopée française, ou dans celle d'un autre Etat membre, ou
- d'un principe actif décrit dans la Pharmacopée européenne, ou à défaut dans la Pharmacopée française, ou dans la Pharmacopée d'un autre Etat membre, lorsqu'il est produit selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans les monographies d'une des pharmacopées et pour lequel la monographie ne permet donc pas un contrôle adéquat de la qualité,

fabriqué par une personne autre que le demandeur, ce dernier peut prendre les dispositions nécessaires pour que la description détaillée des procédés de fabrication, le contrôle de qualité en cours de fabrication et la validation des procédés soient fournis directement aux autorités compétentes par le fabricant du principe actif. Dans ce cas, le fabricant doit cependant fournir au demandeur toutes les données nécessaires qui permettront à ce dernier d'assurer sa propre responsabilité relative au médicament. Le producteur doit s'engager par écrit vis-à-vis du demandeur à garantir la constance de fabrication d'un lot à l'autre et à ne pas procéder à une modification du pro-

céde de fabrication ou des spécifications sans le tenir informé. Les documents et renseignements à l'appui d'une telle modification sont fournis aux autorités compétentes.

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

1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées

Les monographies de la Pharmacopée européenne s'imposent pour tous les produits y figurant. Pour les autres produits, les monographies françaises s'imposent lorsque les fabrications sont exécutées sur le territoire national.

Lorsque la fabrication est effectuée dans un autre Etat membre, référence peut être faite à la pharmacopée de cet Etat.

La description des méthodes analytiques peut être remplacée par la référence détaillée à la pharmacopée en question.

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

Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences de la directive 78/25/C.E.E.

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

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

Lorsqu'une substance n'est décrite ni dans la Pharmacopée européenne, ni dans la Pharmacopée française, ni dans celle d'un autre Etat membre, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée ; dans ce cas, le demandeur présentera une copie de la monographie accompagnée, si nécessaire, de la validation des procédures d'analyse contenue dans cette monographie et, le cas échéant, d'une traduction faite sous la responsabilité du demandeur. Pour les principes actifs, il convient de présenter une démonstration de l'aptitude de la monographie à contrôler leur qualité de manière appropriée.

2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée

2.1. Matières premières d'origine biologique.

Ces produits doivent faire l'objet d'une monographie. La production de vaccin doit, si possible, reposer sur un système de lot de semences et sur des banques de lignées cellulaires établies. Pour la production de sérums thérapeutiques, l'origine, l'état de santé général et l'état immunologique des animaux producteurs doivent être indiqués ; des mélanges définis de matières premières doivent être utilisés.

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

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

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

- une description détaillée de l'origine des matières premières ;
- une description détaillée de tout traitement appliqué, purification et inactivation accompagnée de données concernant la vali-

dation des procédés utilisés et les contrôles en cours de fabrication :

- une description détaillée de tous les essais de recherche de contamination effectués sur chaque lot de produit.

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

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

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

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

2.2. Matières premières d'origine non biologique.

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

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

D. - Contrôles au cours de la production

1. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché comprennent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles effectués sur les produits intermédiaires de la fabrication, en vue de s'assurer de la reproductibilité du procédé de fabrication et du produit fini.

2. Pour les vaccins inactivés ou détoxifiés, l'inactivation et la détoxification doivent être contrôlées au cours de chaque opération de production immédiatement après l'application du procédé d'inactivation ou de détoxification.

E. - Contrôles du produit fini

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

Lorsqu'il existe des monographies appropriées, si les méthodes et les limites d'essai ne sont pas celles qui figurent à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à celle d'un Etat membre, il convient de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique en question répondrait aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il était contrôlé conformément à ces monographies. La demande d'autorisation de mise sur le marché doit contenir une liste des essais effectués sur des échantillons représentatifs de chaque lot de produit fini. La fréquence à laquelle sont effectués les essais qui ne sont pas pratiqués sur chaque lot doit être indiquée. Les limites à la libération des lots doivent être indiquées.

1. Caractères généraux du produit

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

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

2. Identification et dosage du ou des principes actifs

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

Le dosage de l'activité biologique du ou des principes actifs est effectué, soit sur un échantillon représentatif du lot de fabrication, soit sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément.

A chaque fois que cela est nécessaire, un essai d'identification spécifique doit également être effectué.

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

3. Identification et dosage des adjuvants

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

4. Identification et dosage des constituants de l'excipient

Pour autant que cela soit nécessaire, le ou les excipients doivent au minimum faire l'objet d'une identification.

La méthode proposée pour l'identification des colorants doit permettre de vérifier s'ils figurent dans la liste annexée à la directive n° 78/25/C.E.E.

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

5. Essais d'innocuité

Indépendamment des essais présentés avec la demande d'autorisation de mise sur le marché, conformément à la deuxième partie du présent titre, des contrôles d'innocuité doivent figurer dans cette rubrique. Ces contrôles consistent, de préférence, en études de surdosage pratiquées au moins sur l'une des espèces de destination les plus sensibles en utilisant la voie d'administration pour laquelle le risque est le plus élevé.

6. Essais de stérilité et de pureté

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

7. Inactivation

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

8. Humidité résiduelle

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

9. Constance entre les lots

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

F. - Essais de stabilité

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

Les conclusions doivent contenir les résultats des analyses justifiant la durée de validité proposée dans les conditions de conservation proposées.

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

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

Deuxième partie

Essais d'innocuité

A. - Introduction

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

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

2. Le demandeur doit veiller à ce que les essais de laboratoire soient exécutés en conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire.

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

B. - Prescriptions générales

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

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

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

C. - Essais de laboratoire

1. Innocuité de l'administration d'une dose

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

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

2. Innocuité de l'administration d'une surdose

Une surdose de médicament immunologique doit être administrée par chaque voie d'administration préconisée à des animaux appartenant aux espèces de destination les plus sensibles. Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou générale sont recherchés. D'autres critères objectifs tels que les relevés de la température rectale et des performances zootechniques sont consignés.

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

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

L'administration répétée d'une dose peut être exigée afin de mettre à jour tout effet indésirable susceptible d'apparaître dans ce cas. Ces essais doivent être pratiqués sur les espèces de destination les plus sensibles en utilisant la voie d'administration recommandée.

Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou générale sont recherchés pendant quatorze jours au

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

4. Etude de la fonction reproductrice

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

Cette étude peut être intégrée aux essais d'innocuité décrits au point 1 ci-dessus.

5. Examen des fonctions immunologiques

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

6. Exigences spécifiques relatives aux vaccins vivants

6.1. Diffusibilité de la souche utilisée comme vaccin.

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

6.2. Dissémination dans le corps de l'animal vacciné.

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

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

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

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

6.4. Propriétés biologiques de la souche utilisée comme vaccin.

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

6.5. Recombinaison ou réarrangement du génome des souches.

La probabilité qu'il se produise une recombinaison ou un réarrangement du génome avec des souches se trouvant sur le terrain ou avec d'autres souches doit être examinée.

7. Etude des résidus

Il n'est généralement pas nécessaire d'étudier les résidus dans le cas des médicaments vétérinaires immunologiques. Toutefois, lorsque des adjuvants et/ou des conservateurs entrent dans la fabrication du médicament en question, il faut tenir compte du fait qu'il est possible qu'un résidu quelconque persiste dans les denrées alimentaires. Les effets de tels résidus doivent, le cas échéant, être étudiés. De surcroît, dans le cas des vaccins vivants dirigés contre des zoonoses, il faut, en plus des études décrites au point 6.2, ci-dessus, déterminer les résidus au niveau du site d'injection.

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

8. Interactions

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

D. - Etudes sur le terrain

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

E. - Ecotoxicité

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

Il est obligatoire d'effectuer une évaluation de l'écotoxicité pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché relative à un médicament immunologique vétérinaire autre que les demandes déposées conformément aux dispositions de l'article 5, deuxième alinéa, point 10, de la directive n° 81/851/C.E.E., modifiée par la directive n° 90/676/C.E.E.

Cette évaluation doit normalement être réalisée en deux étapes.

La première étape de l'évaluation doit être réalisée dans tous les cas.

La personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai doit estimer l'importance probable de l'exposition de l'environnement au produit, à ses principes actifs ou à ses métabolites significatifs, en tenant compte :

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

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

Des recherches complémentaires peuvent être nécessaires en ce qui concerne :

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

Ces recherches complémentaires portent, selon le cas, sur le médicament immunologique vétérinaire et/ou la ou les substances actives et/ou les métabolites excrétés et doivent être effectuées à l'aide des méthodes décrites à l'annexe V de la directive n° 67/548/C.E.E. du conseil, modifiée par la directive n° 91/632/C.E.E. de la commission ou lorsque les méthodes précitées ne sont pas adaptées, à l'aide d'autres méthodes reconnues à l'échelon international. Le nombre d'essais réalisés et les types d'essais choisis, ainsi que les critères d'appréciation des résultats, dépendent de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

Troisième partie

Essais d'efficacité

A. - Introduction

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

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

Des procédures écrites, établies au préalable et appliquées d'une manière systématique à l'organisation et à la conduite de l'essai, à

la collecte des données, à la documentation et à la vérification des essais cliniques, sont exigées.

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

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

B. - Prescriptions générales

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

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

D'une manière générale, des essais effectués dans les conditions d'utilisation, comportant notamment des animaux témoins non traités, sont présentés à l'appui des essais effectués en laboratoire.

Tous les essais doivent être décrits d'une manière suffisamment détaillée pour être reproductibles dans des essais témoins pratiqués à la demande des autorités compétentes. La personne qui dirige et surveille la réalisation des essais doit démontrer la validité de toutes les méthodes utilisées. Tous les résultats seront présentés de la manière la plus précise possible.

Tous les résultats obtenus doivent être consignés, qu'ils soient favorables ou défavorables au demandeur.

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

4. Pour les médicaments vétérinaires immunologiques multivalents et les associations de médicaments vétérinaires immunologiques, l'efficacité de chacun des composants doit être démontrée. S'il est préconisé d'administrer le médicament en association avec un autre médicament vétérinaire, ou en même temps, leur compatibilité devra être démontrée.

5. Chaque fois qu'un médicament fait partie d'un schéma de vaccination recommandé par le demandeur, l'effet de la primo-vaccination ou des rappels vaccinaux sur l'efficacité du schéma dans son ensemble doit être démontré.

6. La quantité de produit utilisée correspondra à la dose préconisée dans le mode d'emploi ; le titre ou l'activité minimale faisant l'objet de la demande d'autorisation sera employé.

7. Les échantillons sur lesquels sont pratiqués les essais d'efficacité doivent être prélevés dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

8. Pour les médicaments vétérinaires immunologiques administrés à des animaux à des fins de diagnostic, le demandeur doit indiquer comment il convient d'interpréter les réactions au produit.

C. - Essais de laboratoire

1. L'efficacité du médicament doit en principe être démontrée dans des conditions de laboratoire bien définies, en effectuant sur l'animal de destination une inoculation d'épreuve après administration du médicament immunologique vétérinaire dans les conditions d'utilisation préconisées.

Les conditions dans lesquelles est réalisée l'inoculation d'épreuve doivent, dans la mesure du possible, reproduire les conditions naturelles de l'infection, par exemple pour ce qui est de la quantité d'organismes administrés et de la voie d'administration utilisée pour l'inoculation.

2. Si possible, le type de réaction immunitaire (à médiation cellulaire/humorale, locale/générale, classes d'immunoglobulines) induite par l'administration du médicament immunologique à l'animal de destination par la voie d'administration recommandée doit être indiqué et documenté.

D. - Etudes sur le terrain

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

2. Lorsque les essais de laboratoire ne parviennent pas à faire apparaître l'efficacité du produit, la seule conduite d'essais sur le terrain peut être acceptable.

Quatrième partie

Renseignements et documents relatifs aux contrôles d'innocuité et aux essais d'efficacité des médicaments vétérinaires immunologiques

A. - Introduction

Comme dans tout travail scientifique, le dossier des études relatives à l'innocuité et à l'efficacité doit comprendre une introduction permettant de situer le sujet et précisant les contrôles effectués conformément aux deuxième et troisième parties du présent titre, suivie d'un résumé accompagné de références bibliographiques. Si l'un des contrôles ou des essais énumérés dans les deuxième et troisième parties du présent titre fait défaut, une justification doit être fournie.

B. - Etudes de laboratoire

Pour toute étude, il faut présenter :

1. Un résumé ;
2. Le nom de l'organisme qui a réalisé l'étude ;
3. Un plan expérimental détaillé avec la description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de l'espèce, de la race ou de la souche des animaux, de leur catégorie et de leur origine, de leur identification et de leur nombre, des conditions d'environnement et d'alimentation adoptées en précisant, entre autres, s'ils sont exempts de germes pathogènes spécifiques et/ou d'anticorps spécifiques, la nature et la quantité des additifs contenus dans la nourriture, la dose, la voie, le plan et les dates d'administration du produit et une description des méthodes statistiques utilisées ;
4. Pour les animaux témoins, il faut préciser s'ils ont reçu un traitement placebo ou non ;
5. Toutes les observations cliniques, individuelles pour les traitements individuels et collectives pour les traitements collectifs et les résultats obtenus (avec les moyennes et les écarts types), favorables ou défavorables. Les données doivent être suffisamment détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. Les données brutes doivent être présentées sous forme de tableau. A titre d'explication et d'exemple, les résultats peuvent être accompagnés de documents reproduisant les enregistrements, les microphotographies, etc. ;
6. La nature, la fréquence et la durée des effets secondaires observés ;
7. Le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption ;
8. Une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle est prévue dans le protocole d'essai ou lorsque la variabilité de ces résultats l'impose ;
9. L'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes ;
10. Toutes précisions sur les médicaments autres que celui de l'essai administrés au cours de la période d'examen ;
11. Une discussion objective des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'innocuité et à l'efficacité du médicament.

C. - Etudes sur le terrain

Les renseignements concernant les études sur le terrain doivent être suffisamment détaillés pour permettre de formuler un jugement objectif ; ils doivent comporter :

1. Un résumé ;
2. Le nom, l'adresse, la fonction et les qualifications de la personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai ;
3. Le lieu et la date du traitement effectué, le nom et l'adresse du propriétaire du ou des animaux ;
4. Un plan expérimental détaillé avec la description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de la voie, de la dose et du schéma d'administration, des catégories d'animaux, de la durée de la période d'observation, de la réponse sérologique et des autres analyses effectuées sur les animaux après l'administration ;
5. Pour les animaux témoins, il faut préciser s'ils ont reçu un traitement placebo ou non ;
6. L'identification des animaux traités et témoins (collective ou individuelle, selon les cas) avec espèce, race ou souche, âge, poids, sexe et état physiologique ;
7. Une brève description du mode d'élevage et d'alimentation, faisant état de la nature et de la quantité des additifs contenus dans la nourriture ;
8. Tous renseignements concernant des observations cliniques, performances ou résultats (avec les moyennes et les écarts types) ; lorsque des contrôles et des mesures ont été pratiqués individuellement, les résultats individuels doivent être indiqués ;
9. Toutes les observations cliniques et les résultats d'études, favorables ou défavorables avec mention complète des observations cliniques et des résultats d'essais objectifs d'activité nécessaires à l'appréciation du médicament ; les méthodes suivies doivent être indiquées ainsi que la signification des divers écarts observés ;
10. Les incidences sur les performances des animaux (par exemple, ponte, lactation, fécondité) ;
11. Le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption ;
12. La nature, la fréquence et la durée des effets secondaires observés ;
13. L'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes ;
14. Toutes précisions sur les médicaments autres que celui soumis à l'essai, administrés avant ou pendant la réalisation du contrôle ou au cours de la période d'examen ; une description détaillée de toute interaction observée ;
15. Une discussion objective des résultats obtenus, renfermant des conclusions relatives à l'innocuité et à l'activité du médicament.

D. - Conclusions générales

Des conclusions générales concernant tous les contrôles et essais effectués conformément aux deuxième et troisième parties du présent titre doivent être formulées. Elles doivent contenir une discussion objective concernant tous les résultats obtenus et aboutir à une conclusion sur l'innocuité et l'efficacité du médicament vétérinaire immunologique.

E. - Références bibliographiques

Les références bibliographiques citées dans le résumé visé au paragraphe A doivent faire l'objet d'une liste détaillée.

F. - Rapports d'experts finaux

Les rapports d'experts finaux doivent contenir une analyse critique détaillée de toute la documentation sur les essais d'innocuité et sur les essais d'efficacité rédigée à la lumière de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et accompagnée d'un résumé détaillé de tous les résultats des contrôles et essais effectués et de références bibliographiques exactes.