

RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2021/805 DE LA COMMISSION
du 8 mars 2021
modifiant l'annexe II du règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil
(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu le règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ⁽¹⁾, et notamment son article 146, paragraphe 2,

considérant ce qui suit:

- (1) Il y a lieu de mettre substantiellement à jour les exigences énoncées à l'annexe II du règlement (UE) 2019/6, qui reprend les exigences relatives au dossier énoncées à l'annexe I de la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil ⁽²⁾, car ces exigences relatives au dossier n'ont pas été mises à jour au moment où la directive a été abrogée. Les exigences relatives au dossier énoncées à l'annexe I de la directive 2001/82/CE ont été mises à jour pour la dernière fois en 2009. Il y a donc lieu de modifier l'annexe II afin de tenir compte des avancées scientifiques et des évolutions depuis 2009, y compris les lignes directrices internationales de la Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires (VICH), de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et les normes de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE).
- (2) Il y a également lieu d'énoncer des exigences applicables aux médicaments vétérinaires biologiques et aux médicaments vétérinaires de thérapie innovante introduits en tant que nouvelles catégories de médicaments vétérinaires par le règlement (UE) 2019/6. Pour ces produits, des exigences techniques particulières à satisfaire lors de l'introduction d'une demande d'autorisation de mise sur le marché devraient être définies.
- (3) Reconnaissant que la résistance aux médicaments antimicrobiens est un problème sanitaire croissant dans l'Union et dans le monde, le règlement (UE) 2019/6 a introduit des dispositions juridiques particulières visant à limiter le risque de développement d'une résistance aux médicaments antimicrobiens. Il y a donc lieu d'introduire des exigences techniques particulières applicables aux médicaments vétérinaires antimicrobiens.
- (4) Il convient que le présent règlement s'applique à partir du 28 janvier 2022, conformément à l'article 153, paragraphe 3, du règlement (UE) 2019/6.
- (5) Il y a donc lieu de modifier le règlement (UE) 2019/6 en conséquence,

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

Article premier

L'annexe II du règlement (UE) 2019/6 est remplacée par le texte figurant à l'annexe du présent règlement.

Article 2

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Il est applicable à partir du 28 janvier 2022.

⁽¹⁾ JO L 4 du 7.1.2019, p. 43.

⁽²⁾ Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires (JO L 311 du 28.11.2001, p. 1).

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 8 mars 2021.

Par la Commission
La présidente
Ursula VON DER LEYEN

ANNEXE

«ANNEXE II

EXIGENCES VISÉES À L'ARTICLE 8, PARAGRAPHE 1, POINT B)

Table des matières

SECTION I	PRINCIPES GÉNÉRAUX ET EXIGENCES	11
I.1.	Principes généraux	11
I.2.	Exigences relatives à la composition du dossier	11
I.2.1.	Première partie: résumé du dossier	11
I.2.2.	Deuxième partie: documentation sur la qualité (informations physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)	12
I.2.3.	Troisième partie: documentation sur l'innocuité (essais d'innocuité et études des résidus)	13
I.2.4.	Quatrième partie: documentation sur l'efficacité [études précliniques et essai(s) clinique(s)]	13
I.2.5.	Exigences détaillées relatives aux différents types de médicaments vétérinaires ou dossiers d'autorisation de mise sur le marché	14
SECTION II	EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES AUTRES QUE LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES BIOLOGIQUES	14
II.1.	PREMIÈRE PARTIE: résumé du dossier	14
II.2.	DEUXIÈME PARTIE: documentation sur la qualité (informations physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)	14
II.2A.	Description du produit	14
II.2A1.	Composition qualitative et quantitative	14
II.2A2.	Développement du produit	16
II.2B.	Description du mode de fabrication	16
II.2C.	Production et contrôle des matières premières	16
II.2C1.	Substance(s) active(s)	17
II.2C1.1.	Substances actives inscrites dans les pharmacopées	18
II.2C1.2.	Substances actives non inscrites dans une pharmacopée	18
II.2C1.3.	Caractéristiques physico-chimiques susceptibles d'affecter la biodisponibilité	18
II.2C2.	Excipients	19
II.2C3.	Emballage (récipients et systèmes de fermeture)	19
II.2C3.1.	Substance active	19
II.2C3.2.	Produit fini	19
II.2C4.	Substances d'origine biologique	20
II.2D.	Contrôles effectués sur des produits intermédiaires isolés au cours de la fabrication	20
II.2E.	Contrôles du produit fini	20
II.2E1.	Caractéristiques générales du produit fini	21
II.2E2.	Identification et dosage de la ou des substances actives	21
II.2E3.	Identification et dosage des composants de l'excipient	21
II.2E4.	Contrôles microbiologiques	21
II.2E5.	Constance entre les lots	21
II.2E6.	Autres contrôles	22

II.2F. Essai de stabilité	22
II.2F1. Substance(s) active(s)	22
II.2F2. Produit fini	22
II.2G. Autres informations	23
II.3. TROISIÈME PARTIE: documentation sur l'innocuité (essais d'innocuité et études des résidus)	23
II.3A. Essais d'innocuité	23
II.3A1. Identification précise du produit et de sa ou ses substances actives	24
II.3A2. Pharmacologie	24
II.3A2.1. Pharmacodynamique	24
II.3A2.2. Pharmacocinétique	25
II.3A3. Toxicologie	25
II.3A4. Autres exigences	26
II.3A.4.1. Études particulières	26
II.3A.4.2. Observations chez l'homme	26
II.3A.4.3. Développement d'une résistance et risque associé pour l'homme	27
II.3A5. Sécurité de l'utilisateur	27
II.3A6. Évaluation des risques pour l'environnement	27
II.3B. Étude des résidus	28
II.3B1. Identification du produit	28
II.3B2. Déplétion des résidus (métabolisme et cinétique des résidus)	28
II.3B3. Méthode d'analyse des résidus	29
II.4. QUATRIÈME PARTIE: documentation sur l'efficacité [études précliniques et essai(s) clinique(s)]	29
II.4A. Études précliniques	29
II.4A1. Pharmacologie	29
II.4A1.1. Pharmacodynamique	29
II.4A1.2. Pharmacocinétique	29
II.4A2. Développement d'une résistance et risque associé chez l'animal	30
II.4A3. Détermination de la dose et confirmation	30
II.4A4. Tolérance chez l'animal de destination	30
II.4B. Essai(s) clinique(s)	31
II.4B1. Principes généraux	31
II.4B2. Documentation	31
II.4AB2.1. Résultats des études précliniques	31
II.4AB2.2. Résultats des essais cliniques	32

SECTION III EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES BIOLOGIQUES	32
SECTION IIIa EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES BIOLOGIQUES AUTRES QUE LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES IMMUNOLOGIQUES	33
IIIa.1. PREMIÈRE PARTIE: résumé du dossier	33
IIIa.2. DEUXIÈME PARTIE: documentation sur la qualité (informations physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)	33
IIIa.2A. Description du produit	33
IIIa.2A1. Composition qualitative et quantitative	33
IIIa.2A2. Développement du produit	34
IIIa.2A3. Caractérisation	34
IIIa.2A3.1. Élucidation de la structure et d'autres caractéristiques	34
IIIa.2A3.2. Impuretés	35
IIIa.2B. Description du mode de fabrication	35
IIIa.2C. Production et contrôle des matières premières	35
IIIa.2C1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées	36
IIIa.2C2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée	36
IIIa.2C2.1. Matières premières d'origine biologique	36
IIIa.2C2.2. Matières premières d'origine non biologique	37
IIIa.2D. Contrôles en cours de fabrication	37
IIIa.2E. Contrôles du produit fini	38
IIIa.2E1. Spécification du produit fini	38
IIIa.2E2. Description des méthodes et validation des essais de libération	38
IIIa.2E3. Normes ou matériaux de référence	39
IIIa.2F. Constance entre les lots	39
IIIa.2F1. Substance active	39
IIIa.2F2. Produit fini	39
IIIa.2G. Essais de stabilité	39
IIIa.2H. Autres informations	40
IIIa.3. TROISIÈME PARTIE: documentation sur l'innocuité (essais d'innocuité et études des résidus)	40
IIIa.3A. Essais d'innocuité	41
IIIa.3A1. Identification précise du produit et de sa ou ses substances actives:	41
IIIa.3A2. Pharmacologie	41
IIIa.3A2.1. Pharmacodynamique	42
IIIa.3A2.2. Pharmacocinétique	42
IIIa.3A3. Toxicologie	42
IIIa.3A3.1. Toxicité par administration unique	42
IIIa.3A3.2. Toxicité par administration répétée	42

IIIa.3A3.3. Tolérance chez l'animal de destination	43
IIIa.3A3.4. Toxicité au niveau de la reproduction, y compris toxicité pour le développement	43
IIIa.3A3.5. Génotoxicité	43
IIIa.3A3.6. Cancérogénéité	43
IIIa.3A3.7. Dérogations	43
IIIa.3A4. Autres exigences	44
IIIa.3A4.1. Études particulières	44
IIIa.3A4.2. Observations chez l'homme	44
IIIa.3A4.3. Développement d'une résistance et risque associé pour l'homme	44
IIIa.3A5. Sécurité de l'utilisateur	45
IIIa.3A6. Évaluation des risques pour l'environnement	45
IIIa.3A6.1. Évaluation des risques pour l'environnement associés aux médicaments vétérinaires ne contenant pas d'organismes génétiquement modifiés ou ne consistant pas en de tels organismes .	45
IIIa.3A6.2. Évaluation des risques pour l'environnement présentés par les médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes	45
IIIa.3B. Étude des résidus	46
IIIa.3B1. Identification du produit	46
IIIa.3B2. Déplétion des résidus	46
IIIa.3B3. Méthode d'analyse des résidus	46
IIIa.4. QUATRIÈME PARTIE: documentation sur l'efficacité [études précliniques et essai(s) clinique(s)]	47
IIIa.4A. Études précliniques	47
IIIa.4A1. Pharmacologie	47
IIIa.4A1.1. Pharmacodynamique	47
IIIa.4A1.2. Pharmacocinétique	47
IIIa.4A2. Développement d'une résistance et risque associé chez l'animal	48
IIIa.4A3. Détermination de la dose et confirmation	48
IIIa.4A4. Tolérance chez l'animal de destination	48
IIIa.4B. Essais cliniques	48
IIIa.4B1. Principes généraux	48
IIIa.4B2. Documentation	49
IIIa.4B2.1. Résultats des études précliniques	49
IIIa.4B2.2. Résultats des essais cliniques	49

SECTION IIIb EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES IMMUNOLOGIQUES	50
IIIb.1. PREMIÈRE PARTIE: résumé du dossier	50
IIIb.2. DEUXIÈME PARTIE: documentation sur la qualité (informations physico-chimiques, biologiques et microbiologiques)	50
IIIb.2.A. Description du produit	50
IIIb.2.A1. Composition qualitative et quantitative	50
IIIb.2.A2. Développement du produit	51
IIIb.2.B. Description du mode de fabrication	52
IIIb.2.C. Production et contrôle des matières premières	52
IIIb.2.C1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées	53
IIIb.2.C2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée	53
IIIb.2.C2.1. Matières premières d'origine biologique	53
IIIb.2.C2.2. Matières premières d'origine non biologique	54
IIIb.2.D. Contrôles en cours de fabrication	54
IIIb.2.E. Contrôles du produit fini	55
IIIb.2.F. Constance entre les lots	56
IIIb.2.G. Essais de stabilité	56
IIIb.2.H. Autres informations	57
IIIb.3. TROISIÈME PARTIE: documentation sur l'innocuité (essais d'innocuité et études des résidus)	57
IIIb.3.A. Exigences générales	57
IIIb.3.B. Études précliniques	58
IIIb.3.C. Essais cliniques	60
IIIb.3.D. Évaluation des risques pour l'environnement	60
IIIb.3.E. Évaluation requise pour les médicaments vétérinaires contenant un organisme génétiquement modifié ou consistant en de tels organismes	61
IIIb.3.F. Étude des résidus à inclure dans les études précliniques	61
IIIb.4. QUATRIÈME PARTIE: documentation sur l'efficacité [études précliniques et essai(s) clinique(s)]	61
IIIb.4.A. Exigences générales	61
IIIb.4.B. Études précliniques	62
IIIb.4.C. Essais cliniques	63
SECTION IV EXIGENCES RELATIVES AUX DEMANDES SPÉCIFIQUES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	64
IV.1. Demandes relatives aux médicaments vétérinaires génériques	64
IV.2. Demandes relatives aux médicaments vétérinaires hybrides	65
IV.3. Demandes relatives aux médicaments vétérinaires contenant une association de substances actives	66
IV.4. Demandes fondées sur un consentement éclairé	66
IV.5. Demandes fondées sur des données bibliographiques	66
IV.6. Demandes concernant des marchés limités	68
IV.6. Demandes dans des circonstances exceptionnelles	68

SECTION V EXIGENCES RELATIVES AUX DEMANDES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES PARTICULIERS	68
V.1. Médicaments vétérinaires de thérapie innovante	68
V.1.1. Exigences générales	68
V.1.2. Exigences en matière de qualité	69
V.1.3. Exigences en matière d'innocuité	70
V.1.4. Exigences en matière d'efficacité	70
V.1.5. Exigences particulières en matière de données propres à certains types de médicaments de thérapie innovante	70
V.1.5.1. Principes	70
V.1.5.2. Médicaments vétérinaires de thérapie génique	70
V.1.5.3. Médicaments vétérinaires de médecine régénérative, d'ingénierie tissulaire et de thérapie cellulaire	71
V.1.5.4. Médicament vétérinaire expressément conçu pour la phagothérapie	72
V.1.5.5. Médicaments vétérinaires issus des nanotechnologies	72
V.1.5.6. Produits de thérapie par ARN antisens et par interférence ARN	73
V.2. Dossier permanent de l'antigène vaccinant	74
V.3. Dossier multisouches	75
V.4. Technologies de plateformes vaccinales	75
V.5. Médicaments vétérinaires homéopathiques autorisés	76

SECTION I

PRINCIPES GÉNÉRAUX ET EXIGENCES

I.1. **Principes généraux**

- I.1.1. La documentation qui doit être jointe à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu des articles 8 et 18 à 25 est présentée conformément aux exigences de la présente annexe et en tenant compte des documents d'orientation publiés par la Commission et des exigences relatives au format électronique publiées par l'Agence.
- I.1.2. Lorsqu'ils préparent le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, les demandeurs prennent également en considération les connaissances sur les médicaments vétérinaires les plus récentes et les lignes directrices scientifiques relatives à la qualité, à l'innocuité et à l'efficacité des médicaments vétérinaires publiées par l'Agence.
- I.1.3. S'agissant des médicaments vétérinaires, toutes les monographies pertinentes de la Pharmacopée européenne, y compris les monographies générales et les chapitres généraux, sont applicables en ce qui concerne les parties du dossier appropriées.
- I.1.4. Les procédés de fabrication de la ou des substances actives et du produit fini sont conformes aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).
- I.1.5. Toute information utile pour l'évaluation du médicament vétérinaire concerné, qu'elle soit favorable ou défavorable, doit être jointe à la demande. Il convient notamment de fournir tous les détails pertinents concernant toute étude ou tout essai incomplets ou abandonnés, relatifs au médicament vétérinaire.
- I.1.6. Les études pharmacologiques, toxicologiques, des résidus et précliniques sont réalisés conformément aux dispositions relatives aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) définies dans les directives 2004/10/CE ⁽¹⁾ et 2004/9/CE ⁽²⁾ du Parlement européen et du Conseil.
- I.1.7. Toutes les expériences sur les animaux sont effectuées en tenant compte des principes définis dans la directive 2010/63/UE, sans préjudice du lieu où elles sont effectuées.
- I.1.8. L'évaluation des risques pour l'environnement liés à la dissémination de médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés (OGM) ou consistant en de tels organismes au sens de l'article 2 de la directive 2001/18/CE est fournie dans le dossier, dans un document séparé. Les informations sont présentées conformément aux dispositions de la directive 2001/18/CE, en tenant compte des documents d'orientation publiés par la Commission.
- I.1.9. Le demandeur confirme dans la première partie du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché que toutes les données fournies concernant la qualité, l'innocuité et l'efficacité du médicament vétérinaire, y compris les données rendues publiques, ne sont pas soumises à la protection de la documentation technique.

I.2. **Exigences relatives à la composition du dossier**

Tout dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire se compose des parties suivantes:

I.2.1. **Première partie: résumé du dossier**

La première partie comprend les renseignements administratifs décrits à l'annexe I, comme suit:

- a) partie 1A: points 1 à 4 et 6.1 à 6.4;
- b) partie 1B: point 5;
- c) partie 1C: point 6.5.

⁽¹⁾ Directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 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 (JO L 50 du 20.2.2004, p. 44).

⁽²⁾ Directive 2004/9/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) (JO L 50 du 20.2.2004, p. 28).

En ce qui concerne la partie 1B, point 5.1, en relation avec l'article 35, paragraphe 1, point l), une demande qui propose la classification d'un médicament vétérinaire comme «non subordonnée à la présentation d'une ordonnance vétérinaire» inclut un examen critique des caractéristiques du produit afin de justifier le bien-fondé de cette classification en tenant compte de la sécurité des animaux cibles et de ceux auxquels le médicament n'est pas destiné, de la santé publique ainsi que de l'environnement, tel que décrit dans les critères énoncés à l'article 34, paragraphe 3, points a) à g).

Chaque rapport critique d'expert est rédigé en fonction de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt de la demande. Il contient une évaluation des divers contrôles et essais, qui constituent le dossier d'autorisation de mise sur le marché, et aborde tous les aspects pertinents pour l'évaluation de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité du médicament vétérinaire. Il fournit les résultats détaillés des contrôles et essais effectués et des références bibliographiques exactes. Des copies des références bibliographiques citées sont fournies.

Les rapports critiques d'expert doivent être signés et datés par leur auteur, et accompagnés d'informations sur les titres, la formation et l'expérience professionnelle de l'auteur. Les liens professionnels de l'auteur avec le demandeur doivent être indiqués.

Les rapports critiques d'expert ainsi que les annexes doivent comporter des références croisées précises et claires aux informations figurant dans la documentation technique.

Si la deuxième partie est présentée suivant le format du document technique commun (DTC), le résumé global de la qualité (RGQ) est utilisé pour le rapport critique d'expert sur la qualité.

Pour les troisième et quatrième parties, le rapport critique d'expert inclut aussi un tableau récapitulatif de l'ensemble de la documentation technique et des données pertinentes fournies.

1.2.2. *Deuxième partie: documentation sur la qualité (informations physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)*

- 1) Les données sur la qualité pharmaceutique (physico-chimique, biologique ou microbiologique) comportent, pour la ou les substances actives et pour le médicament vétérinaire fini, des informations concernant le procédé de fabrication, la caractérisation et les propriétés, les procédures et les exigences du contrôle de la qualité, ainsi qu'une description de la composition, du développement et de la présentation du médicament vétérinaire.
- 2) Toutes les monographies, y compris les monographies spécifiques, les monographies générales et les chapitres généraux de la Pharmacopée européenne, sont applicables. Pour les médicaments vétérinaires immunologiques, toutes les monographies, y compris les monographies spécifiques, les monographies générales et les chapitres généraux de la Pharmacopée européenne, sont applicables, sauf justification contraire. En l'absence de monographie de la Pharmacopée européenne, la monographie de la pharmacopée d'un État membre peut être appliquée. Lorsqu'une substance n'est décrite ni dans la Pharmacopée européenne ni dans la pharmacopée d'un État membre, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée, si sa conformité est attestée; dans ce cas, le demandeur soumet une copie de la monographie, accompagnée, le cas échéant, d'une traduction. Il convient de présenter des données permettant de démontrer l'aptitude de la monographie à contrôler de manière appropriée la qualité de la substance.
- 3) Si les essais utilisés ne sont pas ceux qui figurent dans la pharmacopée, il convient de justifier le recours à ces essais en apportant la preuve que les matériaux, s'ils étaient testés conformément à la pharmacopée, répondraient aux exigences de qualité de la monographie pertinente de la pharmacopée.
- 4) Toutes les procédures d'essai pour l'analyse et le contrôle de la qualité tiennent compte des lignes directrices et des exigences établies. Les résultats des études de validation sont fournis. La ou les procédures d'essai doivent être suffisamment détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles effectués à la demande des autorités compétentes et afin d'être correctement évaluées par celles-ci. Le matériel particulier qui pourrait être employé doit faire l'objet d'une description suffisante et, le cas échéant, être accompagné d'un schéma. Si nécessaire, la formule des réactifs de laboratoire doit être complétée par le mode de préparation. Pour des procédures d'essai figurant dans la Pharmacopée européenne ou la pharmacopée d'un État membre, cette description peut être remplacée par une référence précise à la pharmacopée en question.

- 5) Le cas échéant, les références chimiques et biologiques de la Pharmacopée européenne doivent être utilisées. Si d'autres préparations et normes de référence sont utilisées, elles sont identifiées et décrites en détail.
- 6) Les données sur la qualité pharmaceutique (physico-chimique, biologique ou microbiologique) de la substance active ou du produit fini peuvent être incluses dans le dossier dans le format du document technique commun (DTC).
- 7) Pour les médicaments vétérinaires biologiques, y compris les médicaments vétérinaires immunologiques, il y a lieu d'inclure dans le dossier les informations concernant les solvants nécessaires à la préparation du produit fini. Un médicament vétérinaire biologique est considéré comme un produit unique, même lorsqu'il est nécessaire d'utiliser plusieurs solvants pour élaborer différentes préparations du produit fini, susceptibles d'être administrées selon des voies ou des modes différents. Les solvants fournis avec les médicaments vétérinaires biologiques peuvent être emballés avec les flacons de substance active ou séparément.
- 8) Conformément à la directive 2010/63/UE et à la convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, les essais sont effectués de façon à utiliser le nombre minimal d'animaux et à causer le moins de dommages durables, de douleurs, de souffrances et d'angoisse. Si possible, un essai alternatif in vitro est utilisé lorsque cela permet de remplacer ou de réduire le recours à des animaux ou de réduire la souffrance animale.

I.2.3. **Troisième partie: documentation sur l'innocuité (essais d'innocuité et études des résidus)**

- 1) Le dossier des études d'innocuité inclut les éléments suivants:
 - a) une synthèse des essais qui ont été effectués conformément à cette partie, accompagnée de références détaillées à la littérature publiée contenant un examen objectif de tous les résultats obtenus. Si l'un des contrôles ou des essais énumérés fait défaut ou si un autre type d'étude a été utilisé, une justification doit être fournie;
 - b) une déclaration de conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire pour les études précliniques, le cas échéant, ainsi qu'un examen de la contribution des éventuelles études non conformes aux BPL à l'évaluation globale des risques, et une justification de la raison pour laquelle elles ne sont pas conformes aux BPL.
- 2) Le dossier doit comprendre les éléments suivants:
 - a) un index de toutes les études et de tous les essais figurant dans le dossier;
 - b) une justification en cas d'omission d'un type d'étude ou d'essai;
 - c) une explication en cas d'inclusion d'un autre type d'étude ou d'essai;
 - d) un examen de la contribution des éventuelles études ou des éventuels essais non conformes aux BPL à l'évaluation globale des risques, et une justification de la raison pour laquelle ils ne sont pas conformes aux BPL.

I.2.4. **Quatrième partie: documentation sur l'efficacité [études précliniques et essai(s) clinique(s)]**

- 1) Il y a lieu d'inclure dans le dossier sur l'efficacité tous les documents relatifs aux essais précliniques et cliniques, qu'ils soient favorables ou défavorables au médicament vétérinaire, afin de permettre une évaluation globale objective du rapport bénéfices/risques du produit.
- 2) Le dossier des études d'efficacité doit comprendre les éléments suivants:
 - a) une synthèse des essais qui ont été effectués conformément à cette partie, accompagnée de références détaillées à la littérature publiée contenant un examen objectif de tous les résultats obtenus. Si l'un des contrôles ou des essais énumérés fait défaut ou si un autre type d'étude a été utilisé, une justification doit être fournie;
 - b) une déclaration de conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire pour les études précliniques, le cas échéant, ainsi qu'un examen de la contribution des éventuelles études non conformes aux BPL à l'évaluation globale des risques, et une justification de la raison pour laquelle elles ne sont pas conformes aux BPL.
- 3) Le dossier doit comprendre les éléments suivants:
 - a) un index de toutes les études figurant dans le dossier;
 - b) une justification en cas d'omission d'un type d'étude;
 - c) une explication en cas d'inclusion d'un autre type d'étude.

- 4) Les essais décrits dans cette partie ont pour objet de démontrer l'efficacité du médicament vétérinaire. Toutes les allégations présentées par le demandeur au sujet des propriétés, des effets et de l'utilisation du médicament doivent être étayées par les résultats des essais spécifiques mentionnés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.
- 5) Tous les essais d'efficacité doivent être effectués conformément à un protocole détaillé, qui a fait l'objet d'une réflexion approfondie. Ce protocole doit être consigné par écrit avant le début de l'essai. Le bien-être des animaux soumis aux essais doit faire l'objet d'un contrôle vétérinaire et doit être pris en compte dans l'élaboration de tout protocole expérimental ainsi que pendant toute la conduite des essais.
- 6) Sauf justification contraire, les essais cliniques (essais sur le terrain) doivent être menés conformément aux principes établis des bonnes pratiques cliniques.
- 7) Avant le début de tout essai sur le terrain, le consentement éclairé du propriétaire des animaux utilisés pour l'essai doit être donné par 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.

I.2.5. Exigences détaillées relatives aux différents types de médicaments vétérinaires ou dossiers d'autorisation de mise sur le marché

- 1) Les exigences détaillées relatives aux différents types de médicaments vétérinaires ou à certains types de dossiers d'autorisation de mise sur le marché sont décrites dans les sections suivantes de la présente annexe:
 - a) la section II décrit les exigences uniformisées applicables aux médicaments vétérinaires autres que les médicaments vétérinaires biologiques;
 - b) la section III décrit les exigences uniformisées applicables aux médicaments vétérinaires biologiques:
 - i) la section IIIa décrit les exigences uniformisées applicables aux médicaments vétérinaires biologiques autres que les médicaments vétérinaires immunologiques;
 - ii) la section IIIb décrit les exigences uniformisées applicables aux médicaments vétérinaires immunologiques;
 - c) la section IV décrit les exigences relatives au dossier applicables à certains types de dossiers d'autorisation de mise sur le marché;
 - d) la section V décrit les exigences relatives aux dossiers applicables à certains types de médicaments vétérinaires.

SECTION II

EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES AUTRES QUE LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES BIOLOGIQUES

Les exigences détaillées suivantes s'appliquent aux médicaments vétérinaires autres que les médicaments vétérinaires biologiques, sauf dispositions contraires prévues à la section IV.

II.1. Première partie: résumé du dossier

Voir section I.

II.2. Deuxième partie: documentation sur la qualité (informations physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)

II.2A. Description du produit

II.2A1. Composition qualitative et quantitative

- 1) Par «composition qualitative» de tous les composants du médicament, il faut entendre la désignation ou la description:
 - a) de la ou des substances actives;

- b) des excipients, des composants des excipients, quelle qu'en soit la nature ou la quantité mise en œuvre, y compris les colorants, conservateurs, adjuvants, stabilisants, épaississants, émulsifiants, correcteurs du goût, aromatisants;
 - c) des autres éléments de mise en forme pharmaceutique — capsules, gélules, dispositif intraruminal, etc. — destinés à être ingérés par des animaux ou, plus généralement, à leur être administrés;
 - d) de tout renseignement utile sur le conditionnement primaire et, éventuellement, l'emballage extérieur et, le cas échéant, sur son mode de fermeture, ainsi que sur les dispositifs avec lesquels le médicament vétérinaire sera utilisé ou administré et qui seront fournis avec le médicament.
- 2) Par «termes usuels» destinés à désigner les composants des médicaments vétérinaires, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres dispositions prévues à l'article 8:
- a) pour les substances figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée nationale de l'un des États membres, obligatoirement la dénomination principale, retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite pharmacopée;
 - b) pour les autres substances, la dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, de la dénomination scientifique exacte;
 - c) les composants dépourvus de DCI ou de dénomination scientifique exacte seront désignés par une indication de l'origine et du mode d'obtention complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles;
 - d) pour les matières colorantes, la désignation par le numéro «E» qui leur est affecté par la directive 2009/35/CE du Parlement européen et du Conseil.
- 3) Pour donner la composition quantitative de toutes les substances actives et tous les excipients du médicament vétérinaire, il faut, selon la forme pharmaceutique, préciser, pour chaque substance active et chaque excipient, la masse ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de masse ou de volume.
- 4) Les unités d'activité biologique sont utilisées pour les substances qui ne peuvent être définies chimiquement. Lorsqu'une unité internationale d'activité biologique a été définie, il convient de l'utiliser. Lorsqu'il n'y a pas d'unité internationale, les unités d'activité biologique sont exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance en utilisant, selon le cas, les unités de la Pharmacopée européenne.
- 5) La composition quantitative est complétée:
- a) pour les préparations destinées à une administration unique: par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque substance active contenue dans le récipient unitaire, compte tenu du volume utilisable, le cas échéant après reconstitution;
 - b) pour les médicaments vétérinaires devant être administrés par gouttes: par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque substance active contenue par goutte ou contenue dans le nombre de gouttes correspondant à 1 ml ou à 1 g de la préparation;
 - c) pour les formes pharmaceutiques devant être administrées selon des mesures: par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque substance active par mesure.
- 6) Les substances actives à l'état de composés ou de dérivés sont désignées quantitativement par leur masse globale et, si nécessaire ou significatif, par la masse de la ou des fractions actives de la molécule.
- 7) Pour les médicaments vétérinaires contenant une substance active qui fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'Union pour la première fois, la composition quantitative d'une substance active qui est un sel ou un hydrate est systématiquement exprimée en fonction de la fraction ou des fractions actives de la molécule. Par la suite, la composition quantitative de tous les médicaments vétérinaires autorisés dans les États membres sera exprimée de la même manière que pour cette même substance active.

II.2A2. Développement du produit

- 1) Le choix de la composition, des composants, du conditionnement, de même que la fonction prévue des excipients dans le produit fini et le mode de fabrication du produit fini doivent être expliqués, et le choix de la méthode et les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou les procédés de stérilisation du produit fini doivent être justifiés. Cette explication est étayée par des données scientifiques relatives au développement galénique. Tout surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués. Il convient de démontrer que les caractéristiques microbiologiques (pureté microbiologique et activité antimicrobienne) et les instructions d'utilisation sont appropriées pour l'utilisation prévue spécifiée dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.
- 2) Une étude sur l'interaction du produit fini et de l'emballage primaire est présentée dans tous les cas où un risque de cet ordre peut être envisagé, notamment lorsqu'il s'agit de préparations injectables.
- 3) Les tailles d'emballage proposées sont justifiées en fonction de la voie d'administration proposée, la posologie et les espèces cibles, en particulier pour les substances (actives) antimicrobiennes.
- 4) Lorsqu'un dispositif de dosage est fourni avec le produit fini, l'exactitude de la ou des doses est démontrée.
- 5) Lorsqu'un test compagnon (par exemple un test diagnostique) est recommandé avec le produit fini, des informations pertinentes concernant ce test sont fournies.
- 6) Pour les médicaments vétérinaires destinés à être incorporés dans des aliments pour animaux, il convient de présenter des informations concernant les taux d'inclusion, les modalités d'incorporation, l'homogénéité et la compatibilité des aliments.

II.2B. Description du mode de fabrication

- 1) La description du mode de fabrication, jointe à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 8, est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.
- 2) À cet effet, cette description comprend au minimum:
 - a) la formule réelle de fabrication pour la ou les tailles de lots commerciaux proposées, avec indication quantitative de toutes les substances utilisées. Il est fait mention des produits disparaissant au cours de la fabrication. Tout surdosage doit être indiqué;
 - b) la description des différentes étapes de la fabrication, avec indication des conditions de fonctionnement du procédé, dans un style narratif, accompagnée d'un graphique opérationnel;
 - c) en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité du produit fini. Des informations sur la manière dont un lot est défini (par exemple, exprimées en durée ou en quantité de produit, et éventuellement sous la forme de fourchettes) sont fournies;
 - d) une liste des contrôles en cours de fabrication, y compris l'étape de la fabrication à laquelle ils sont effectués et les critères d'acceptation;
 - e) des études expérimentales de validation du procédé de fabrication et, le cas échéant, un programme de validation des procédés pour les lots à l'échelle de production;
 - f) pour les médicaments stériles, lorsque des conditions de stérilisation ne correspondant pas à la pharmacopée sont utilisées, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou les procédés de stérilisation mis en œuvre.

II.2C. Production et contrôle des matières premières

- 1) Pour l'application du présent point, il faut entendre par «matières premières» les substances actives, les excipients et l'emballage (le conditionnement primaire et son système de fermeture et, le cas échéant, l'emballage extérieur et tout dispositif de dosage fourni avec le médicament vétérinaire).
- 2) Le dossier inclut les spécifications et les informations concernant les essais à mener pour le contrôle de la qualité de l'ensemble des lots de matière première.
- 3) Les essais de routine exécutés sur les matières premières doivent être effectués de la même manière que celle indiquée dans le dossier.

- 4) Lorsqu'un certificat de conformité a été délivré par la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé pour une matière première, une substance active ou un excipient, ce certificat constitue la référence à la monographie pertinente de la Pharmacopée européenne.
- 5) Lorsqu'il est fait référence à un certificat de conformité, le fabricant fournit, par écrit, au demandeur l'assurance que le procédé de fabrication n'a pas été modifié depuis la délivrance du certificat de conformité par la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé. Si le champ «*boîte d'accès*» du certificat est complété et signé, cette exigence est jugée satisfaite sans qu'une assurance supplémentaire soit nécessaire.
- 6) En vue de prouver que les matières premières sont conformes à la spécification définie, il y a lieu de présenter des certificats d'analyse.

II.2C1. **Substance(s) active(s)**

- 1) Les données requises sont fournies d'une des trois manières décrites aux points 2) à 4).
- 2) Les renseignements suivants doivent être fournis:
 - a) les informations sur l'identité, la structure, et une liste des propriétés physico-chimiques et autres propriétés pertinentes de la substance active, en particulier les propriétés physico-chimiques qui sont susceptibles d'affecter l'innocuité et l'efficacité de la substance active. Le cas échéant, la démonstration de la structure moléculaire inclut la séquence schématique en acides aminés et la masse moléculaire relative;
 - b) les informations relatives au procédé de fabrication incluent une description du procédé de fabrication de la substance active qui représente l'engagement du demandeur concernant la fabrication de la substance active. Il convient d'énumérer toutes les matières nécessaires pour fabriquer la ou les substances actives, en identifiant à quel(s) stade(s) chaque matière est utilisée dans le procédé. Des informations sur la qualité et le contrôle de ces matières sont fournies. Des données démontrant que les matières répondent à des normes appropriées pour l'usage prévu sont présentées;
 - c) les informations relatives au contrôle de la qualité mentionnent les essais (y compris les critères d'acceptation) réalisés à chaque étape critique et comprennent des données concernant la qualité et le contrôle des produits intermédiaires, la validation du procédé et/ou les études d'évaluation, le cas échéant. Elles incluent également les données de validation des méthodes d'analyse appliquées à la substance active, le cas échéant;
 - d) les informations relatives aux impuretés indiquent les impuretés prévisibles ainsi que les niveaux et la nature des impuretés observées. Elles contiennent également, le cas échéant, des données sur l'innocuité de ces impuretés.

3) Dossier permanent de la substance active

Pour une substance active non biologique, le demandeur peut faire en sorte que les informations sur ladite substance mentionnées au point 2) soient adressées directement aux autorités compétentes par son fabricant, dans un dossier permanent de la substance active. Dans ce cas, le fabricant de la substance active doit fournir au demandeur toutes les données (partie du dossier permanent de la substance active consacrée au demandeur) nécessaires qui permettront à ce dernier d'assumer sa propre responsabilité relative au médicament vétérinaire. Une copie des données fournies par le fabricant de la substance active au demandeur est incluse dans le dossier du médicament. Le fabricant de la substance active doit s'engager par écrit vis-à-vis du demandeur à garantir la constance de fabrication d'un lot à l'autre et à s'abstenir de modifier le procédé de fabrication ou les spécifications sans le tenir informé.

4) Certificat de conformité délivré par la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé

Le certificat de conformité et les éventuelles données supplémentaires pertinentes pour la forme de dosage non couverte par ledit certificat doivent être fournis.

II.2C1.1. Substances actives inscrites dans les pharmacopées

- 1) La conformité des substances actives avec les prescriptions de la Pharmacopée européenne ou, en l'absence de monographie de la Pharmacopée européenne, de la pharmacopée de l'un des États membres est suffisante pour l'application de l'article 8. Dans ce cas, la description des méthodes et des procédures analytiques peut être remplacée dans chaque section concernée par une référence appropriée à la pharmacopée en question.
- 2) Au cas où une spécification d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un État membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, les autorités compétentes peuvent exiger du demandeur des spécifications plus appropriées, y compris les critères d'acceptation, déterminés à l'aide de procédures d'analyse validées, qui s'appliquent à des impuretés spécifiques.
- 3) Les autorités compétentes en informent les autorités responsables de la pharmacopée en cause. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament fournit aux autorités de ladite pharmacopée les renseignements concernant la prétendue insuffisance de la monographie en question et des spécifications supplémentaires qui ont été appliquées.

II.2C1.2. Substances actives non inscrites dans une pharmacopée

- 1) Les substances actives ne figurant dans aucune pharmacopée font l'objet d'une monographie portant sur chacune des rubriques suivantes:
 - a) la dénomination de la substance, répondant aux exigences de la partie II.2A1, 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. En ce qui concerne les substances ne pouvant être définies que par leur mode de fabrication, celui-ci doit être suffisamment détaillé pour caractériser une substance constante quant à sa composition et à ses effets;
 - c) les moyens d'identification peuvent être ventilés en techniques complètes, telles qu'elles ont été employées à l'occasion de la mise au point du produit et en essais devant être pratiqués de routine;
 - d) les essais de pureté sont décrits en fonction de chacune des impuretés prévisibles, notamment de celles qui peuvent avoir un effet nocif et, si nécessaire, de celles qui, compte tenu de l'association de substances faisant l'objet de la demande, pourraient présenter une influence défavorable sur la stabilité du médicament ou perturber les résultats analytiques;
 - e) les analyses et les critères d'acceptation utilisés afin de contrôler les paramètres importants pour le produit fini, tels que la stérilité, sont décrits et les méthodes sont validées s'il y a lieu;
 - f) en ce qui concerne les produits complexes d'origine végétale ou animale, il convient de distinguer le cas où des actions pharmacologiques multiples nécessitent un contrôle chimique, physique et biologique des principaux composants, et le cas des produits renfermant un ou plusieurs groupes de principes d'activité analogue, pour lesquels peut être admise une méthode globale de dosage.
- 2) Ces données démontrent que l'ensemble de procédures d'essai proposé est suffisant pour contrôler la qualité de la substance active provenant de la source définie.

II.2C1.3. Caractéristiques physico-chimiques susceptibles d'affecter la biodisponibilité

Les données ci-après concernant les substances actives sont fournies, en tant qu'éléments de la description générale des substances actives, lorsqu'elles conditionnent la biodisponibilité du médicament vétérinaire:

- a) forme cristalline et solubilité;
- b) taille des particules;
- c) état d'hydratation;

d) coefficient de partage huile/eau;

e) valeurs pK/pH.

Les points a) à c) ne s'appliquent pas aux substances utilisées uniquement en solution.

II.2C2. **Excipients**

- 1) La conformité des excipients avec les prescriptions de la Pharmacopée européenne ou, en l'absence de monographie de la Pharmacopée européenne, de la pharmacopée de l'un des États membres est suffisante pour l'application de l'article 8. Dans ce cas, la description des méthodes et des procédures analytiques peut être remplacée dans chaque section concernée par une référence appropriée à la pharmacopée en question. Le cas échéant, des analyses additionnelles visant à contrôler les paramètres tels que la taille des particules, la stérilité et/ou les solvants résiduels complètent les exigences de la monographie.
- 2) En l'absence de toute monographie figurant dans une pharmacopée, une spécification est proposée et justifiée. Il y a lieu de respecter les exigences relatives aux spécifications, telles qu'elles sont décrites dans la partie II.2C1.2, paragraphe 1, points a) à e), concernant les substances actives. Les méthodes proposées et les données de validation qui les étayent sont présentées.
- 3) Il est nécessaire de fournir une déclaration confirmant que les matières colorantes destinées à être incorporées dans des médicaments vétérinaires satisfont aux exigences de la directive 2009/35/CE du Parlement européen et du Conseil ⁽³⁾, sauf dans le cas où la demande d'une autorisation de mise sur le marché concerne certains médicaments vétérinaires à usage topique, tels que les colliers médicamenteux et les marques auriculaires.
- 4) Il est nécessaire de fournir une déclaration confirmant que les matières colorantes utilisées respectent les critères de pureté définis dans le règlement (UE) n° 231/2012 de la Commission ⁽⁴⁾.
- 5) Pour les excipients nouveaux, à savoir l'excipient ou les excipients utilisés pour la première fois dans l'Union dans un médicament vétérinaire ou suivant une nouvelle voie d'administration, il y a lieu de fournir les détails complets de la fabrication, de la caractérisation et des contrôles, en les accompagnant de références aux données d'innocuité cliniques et non cliniques. Pour les matières colorantes, les déclarations de conformité des points 3) et 4) sont jugées suffisantes.

II.2C3. **Emballage (récipients et systèmes de fermeture)**

II.2C3.1. **Substance active**

- 1) Il convient de fournir des informations sur le récipient contenant la substance active et son système de fermeture, y compris l'identité de chaque matériau de conditionnement primaire et leurs spécifications. Le niveau d'information requis est déterminé par l'état physique (liquide, solide) de la substance active.
- 2) Lorsqu'un certificat de conformité pour la substance active provenant de la source proposée est fourni et décrit un récipient et son système de fermeture, les informations détaillées les concernant pour la substance active provenant de cette source peuvent être remplacées par une référence au certificat de conformité valable.
- 3) Lorsqu'un dossier permanent de la substance active de la source proposée est fourni et décrit un récipient et son système de fermeture, les informations détaillées les concernant pour la substance active provenant de cette source peuvent être remplacées par une référence au dossier permanent de la substance active.

II.2C3.2. **Produit fini**

- 1) Il convient de fournir des informations sur le récipient et son système de fermeture ainsi que sur l'éventuel dispositif du produit fini, y compris l'identité de chaque matériau de conditionnement primaire et leurs spécifications. Le niveau d'information requis est déterminé par la voie d'administration du médicament vétérinaire et par l'état physique (liquide, solide) de la forme de dosage.

⁽³⁾ Directive 2009/35/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 avril 2009 relative aux matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration (JO L 109 du 30.4.2009, p. 10).

⁽⁴⁾ Règlement (UE) n° 231/2012 de la Commission du 9 mars 2012 établissant les spécifications des additifs alimentaires énumérés aux annexes II et III du règlement (CE) n° 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil (JO L 83 du 22.3.2012, p. 1).

- 2) En l'absence de toute monographie figurant dans une pharmacopée, une spécification est proposée et justifiée pour les matériaux d'emballage.
- 3) Pour les matériaux d'emballage qui sont utilisés pour la première fois dans l'Union et qui sont en contact avec le produit, il convient de présenter des informations sur leur composition, leur fabrication et leur innocuité.

II.2C4. **Substances d'origine biologique**

- 1) Des informations sur la source, la transformation, la caractérisation et le contrôle de toutes les matières d'origine biologique (humaines, animales, végétales ou provenant de micro-organismes) utilisées dans la fabrication des médicaments vétérinaires doivent être fournies, y compris des données sur l'innocuité virale, conformément aux lignes directrices pertinentes.
- 2) Il convient de fournir une documentation attestant que les matières d'origine animale jouant un rôle dans la transmission des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) sont conformes à la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire ainsi qu'à la monographie correspondante de la Pharmacopée européenne. Les certificats de conformité délivrés par la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé, assortis d'un renvoi à la monographie concernée de la Pharmacopée européenne, peuvent être utilisés pour prouver la conformité.

II.2D. **Contrôles effectués sur des produits intermédiaires isolés au cours de la fabrication**

- 1) Pour l'application de la présente section, il faut entendre par «produit intermédiaire isolé» une matière partiellement transformée qui est susceptible d'être conservée pendant un laps de temps déterminé et qui subit une ou plusieurs autres étapes de transformation avant de devenir un produit fini.
- 2) Une spécification est établie pour chaque produit intermédiaire et les méthodes d'analyse sont décrites et validées s'il y a lieu.
- 3) Des informations sur l'emballage primaire du produit intermédiaire sont fournies s'il est différent de celui du produit fini.
- 4) La durée et les conditions de conservation du produit intermédiaire sont définies sur la base des données issues des études de stabilité.

II.2E. **Contrôles du produit fini**

- 1) Pour le contrôle du produit fini, un lot de médicaments comprend l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même quantité initiale de matière et ayant été soumis à la même série d'opérations de fabrication et/ou de stérilisation. Dans le cas d'un processus de production continu, la taille des lots peut être exprimée en durée ou en quantité de produit, et éventuellement sous la forme de fourchettes.
- 2) Une liste des essais qui sont réalisés sur le produit fini est établie. La spécification proposée est justifiée. La fréquence des essais qui ne sont pas pratiqués en routine est indiquée et justifiée. Les critères d'acceptation pour la libération sont indiqués.
- 3) Le dossier comprend des renseignements relatifs aux contrôles effectués sur le produit fini à la libération et à leur validation. Ceux-ci sont présentés conformément aux prescriptions énumérées ci-après.
- 4) Si les procédures et les critères d'acceptation utilisés pour les essais ne sont pas ceux qui figurent dans les monographies pertinentes et les chapitres généraux de la Pharmacopée européenne ni, à défaut, dans la pharmacopée d'un État membre, il convient, afin de justifier ces procédures et ces critères, de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique concernée répondrait aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il était contrôlé conformément à ces monographies.

II.2E1. Caractéristiques générales du produit fini

- 1) Certains contrôles des caractéristiques générales d'un produit figurent obligatoirement parmi les essais pratiqués sur le produit fini. Ces contrôles portent, chaque fois que cela est possible, sur la détermination des masses moyennes/volumes moyens et des écarts maximaux, sur les essais mécaniques et physiques, sur l'apparence visuelle et sur les caractéristiques physiques telles que le pH ou la taille des particules. Pour chacune de ces caractéristiques, des normes et critères d'acceptation doivent être définis par le demandeur.
- 2) Les conditions des contrôles, le cas échéant le matériel et les appareils utilisés ainsi que les normes sont décrits de manière suffisamment détaillée, lorsqu'ils ne figurent pas dans la Pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée nationale d'un État membre; il en est de même dans les cas où les méthodes prévues par lesdites pharmacopées ne sont pas applicables.

II.2E2. Identification et dosage de la ou des substances actives

- 1) L'identification et le dosage de la ou des substances actives seront réalisés sur un échantillon moyen du lot de fabrication ou sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément.
- 2) Sauf justification appropriée, les écarts maximaux acceptables pour la teneur en substance active ne peuvent dépasser $\pm 5\%$ dans le produit fini, au moment de la fabrication.
- 3) Dans certains cas de mélanges particulièrement complexes dans lesquels le dosage de substances actives, nombreuses ou en faible proportion, nécessiterait des recherches délicates difficilement applicables à chaque lot de fabrication, il est toléré qu'une ou plusieurs substances actives ne soient pas dosées dans le produit fini à la condition expresse que les dosages soient effectués lors d'étapes intermédiaires du processus de production. Cette technique simplifiée ne peut pas être étendue à la caractérisation desdites substances. Elle est complétée par une méthode d'évaluation quantitative permettant aux autorités compétentes de faire vérifier la conformité avec les spécifications du médicament commercialisé.
- 4) Un essai d'activité biologique *in vivo* ou *in vitro* est obligatoire lorsque les méthodes physico-chimiques sont insuffisantes pour renseigner sur la qualité du produit. Chaque fois que cela est possible, un tel essai comprend des matériaux de référence et une analyse statistique permettant la détermination des limites 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 processus de fabrication.
- 5) Il convient d'indiquer les taux maximaux acceptables en produits de dégradation, pour chaque produit et pour la totalité, immédiatement après la fabrication. La raison pour laquelle certains produits de dégradation sont inclus ou exclus de la spécification doit être fournie.

II.2E3. Identification et dosage des composants de l'excipient

Font obligatoirement l'objet d'un essai d'identification et d'un essai limite supérieur et inférieur chaque conservateur antimicrobien individuel et tout excipient susceptible d'affecter la biodisponibilité de la substance active, à moins que la biodisponibilité ne soit garantie par d'autres essais appropriés. Font obligatoirement l'objet d'un essai d'identification et d'un essai limite supérieur tout antioxygène et tout excipient susceptibles d'avoir une action défavorable sur les fonctions organiques; les antioxygènes sont également soumis à un essai limite inférieur à la libération.

II.2E4. Contrôles microbiologiques

Des renseignements concernant les essais microbiologiques, tels que des essais de stérilité et d'endotoxine bactérienne, figurent au dossier analytique, chaque fois qu'ils doivent être pratiqués en routine pour vérifier la qualité du produit.

II.2E5. Constance entre les lots

Afin de garantir une qualité constante du produit d'un lot à un autre et de prouver la conformité avec les spécifications, il convient de fournir des données indiquant les résultats de l'ensemble des essais effectués sur [3] lots produits sur le(s) site(s) de fabrication proposé(s) conformément au procédé de production décrit.

II.2E6. Autres contrôles

Tout autre essai jugé nécessaire pour confirmer la qualité du médicament est contrôlé.

II.2F. Essai de stabilité**II.2F1. Substance(s) active(s)**

- 1) Il y a lieu de définir une date de recontrôle et les conditions de conservation de la substance active, sauf lorsque le fabricant du produit fini soumet la substance active à une nouvelle série complète de contrôles, immédiatement avant son utilisation dans la fabrication du produit fini.
- 2) Des données de stabilité sont présentées afin de démontrer la manière dont la qualité d'une substance active varie avec le temps sous l'influence de divers facteurs environnementaux et de corroborer la date de recontrôle et les conditions de conservation définies, le cas échéant. Il convient de présenter le type d'études de stabilité réalisées, les protocoles utilisés, les procédures analytiques employées et leur validation, en les accompagnant de résultats détaillés.
- 3) Lorsqu'un certificat de conformité pour la substance active de la source proposée est disponible et indique une date de recontrôle et des conditions de conservation, les données de stabilité pour la substance active de cette source peuvent être remplacées par une référence au certificat de conformité valable.
- 4) Lorsqu'un dossier permanent de la substance active de la source proposée est transmis et fournit des données de stabilité, les informations détaillées sur la stabilité de la substance active de cette source peuvent être remplacées par une référence au dossier permanent de la substance active.

II.2F2. Produit fini

- 1) Le demandeur est tenu de décrire les recherches ayant permis de déterminer la durée de conservation proposée, les conditions de conservation recommandées et les spécifications à la fin de la durée de conservation.
- 2) Il convient de présenter le type d'études de stabilité réalisées, les protocoles utilisés, les procédures analytiques employées et leur validation, en les accompagnant de résultats détaillés.
- 3) Lorsqu'un produit fini doit être reconstitué ou dilué avant administration, il convient de préciser la durée de conservation proposée et la spécification du produit reconstitué/dilué, en fournissant à l'appui les données de stabilité appropriées.
- 4) Pour les récipients contenant plusieurs doses, la durée de conservation du produit après un premier prélèvement ou une première ouverture doit être justifiée, le cas échéant, par des données de stabilité et des spécifications d'utilisation doivent être définies.
- 5) Lorsqu'un produit fini est susceptible de donner des produits de dégradation, le demandeur doit les signaler en indiquant les méthodes d'identification et les procédures d'analyse utilisées.
- 6) Lorsque les données de stabilité montrent que le dosage de la substance active diminue pendant la conservation, la description des méthodes de contrôle du produit fini comporte, s'il y a lieu, l'étude chimique, voire toxico-pharmacologique, de l'altération subie par cette substance avec, éventuellement, caractérisation et/ou dosage des produits de dégradation.
- 7) Le taux maximal acceptable en produits de dégradation, pour chaque produit et pour la totalité, à la fin de la durée de conservation doit être indiqué et justifié.
- 8) Sur la base des résultats des essais de stabilité, les essais et leurs critères d'acceptation, qui sont effectués sur le produit fini au cours de la durée de conservation, sont énumérés et justifiés.
- 9) Les conclusions doivent comporter les résultats des analyses justifiant la durée de conservation proposée et, s'il y a lieu, la durée d'utilisation, dans les conditions de conservation recommandées.

- 10) En outre, pour les médicaments vétérinaires destinés à être incorporés dans des aliments pour animaux, il convient de présenter des informations concernant la stabilité et la durée de conservation proposée après incorporation dans les aliments pour animaux. Il est également nécessaire de fournir des spécifications en ce qui concerne les aliments médicamenteux pour animaux, fabriqués à partir de ces médicaments vétérinaires conformément au mode d'emploi préconisé.

II.2.G. **Autres informations**

Les informations relatives à la qualité du médicament vétérinaire non couvertes ailleurs dans la présente partie peuvent être incluses dans le dossier sous ce point.

II.3. **Troisième partie: documentation sur l'innocuité (essais d'innocuité et études des résidus)**

- 1) Chaque rapport d'étude comprendra ce qui suit:
- a) une copie du plan d'étude (protocole);
 - b) une déclaration de conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire, s'il y a lieu;
 - c) une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés;
 - d) une description et une justification du système d'essais;
 - e) une description des résultats obtenus, suffisamment détaillée de façon à permettre l'appréciation critique de ces résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur;
 - f) une analyse statistique des résultats, s'il y a lieu;
 - g) un examen des résultats, assorti de commentaires sur les doses avec et sans effet observé, ainsi que sur toute constatation inhabituelle;
 - h) le nom du laboratoire;
 - i) le nom du directeur de l'étude;
 - j) la signature et la date;
 - k) le lieu où et la période au cours de laquelle l'étude a été menée;
 - l) la liste des abréviations et des codes, qu'ils soient admis au niveau international ou non;
 - m) une description des procédures mathématiques et statistiques.
- 2) Les études publiées peuvent être acceptées si elles contiennent une quantité suffisante de données et des renseignements suffisants pour permettre une évaluation indépendante. Les techniques expérimentales doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité et l'expérimentateur doit démontrer leur validité. Les résumés d'études pour lesquelles il n'existe pas de rapports détaillés ne constituent pas une documentation valable. Lorsque la substance a été évaluée précédemment en vue de fixer une limite maximale de résidus («LMR») pour répondre à certaines exigences en matière d'innocuité, il est possible de faire référence aux rapports publics européens d'évaluation de la LMR («EPMAR»). Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de présenter les études déjà évaluées dans le cadre de l'évaluation de la LMR; seules les nouvelles études non disponibles pour l'évaluation de la LMR doivent être fournies. Si la voie d'exposition (par exemple, pour l'utilisateur) n'est pas identique à la voie utilisée conformément au règlement (UE) 2018/782 de la Commission ⁽⁵⁾, de nouvelles études sont susceptibles d'être requises.

II.3A. **Essais d'innocuité**

- 1) La documentation sur l'innocuité doit permettre d'évaluer:
- a) l'éventuelle toxicité du médicament vétérinaire et ses effets dangereux ou indésirables pour les espèces cibles dans les conditions d'emploi prévues;

⁽⁵⁾ Règlement (UE) 2018/782 de la Commission du 29 mai 2018 établissant les principes méthodologiques applicables à l'évaluation du risque et aux recommandations pour la gestion du risque visés dans le règlement (CE) n° 470/2009 (JO L 132 du 30.5.2018, p. 5).

- b) les dangers pour l'homme qui peuvent éventuellement être associés à une exposition au médicament vétérinaire, par exemple au moment de l'administration à l'animal;
- c) les risques éventuels auxquels l'emploi du médicament vétérinaire expose l'environnement.

- 2) Dans certains cas, il peut être nécessaire d'étudier les métabolites du composé parental si ceux-ci représentent les résidus en question.
- 3) Un excipient utilisé pour la première fois dans un médicament vétérinaire ou suivant une nouvelle voie d'administration est traité de la même manière qu'une substance active.

II.3A1. **Identification précise du produit et de sa ou ses substances actives:**

- a) la dénomination commune internationale (DCI);
- b) la dénomination de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA);
- c) le numéro du Chemical Abstract Service (CAS);
- d) la classification thérapeutique, pharmacologique et chimique;
- e) les synonymes et abréviations;
- f) la formule structurale;
- g) la formule moléculaire;
- h) le poids moléculaire;
- i) le degré de pureté;
- j) la composition qualitative et quantitative des impuretés;
- k) la description des propriétés physiques:
 - i) le point de fusion,
 - ii) le point d'ébullition,
 - iii) la pression de vapeur,
 - iv) la solubilité dans l'eau et dans les solvants organiques exprimée en g/l, en indiquant la température,
 - v) la densité,
 - vi) la réfraction de la lumière, la rotation optique, etc.;
- l) la formule du produit.

II.3A2. **Pharmacologie**

- 1) Les études pharmacologiques sont d'une importance primordiale, car elles permettent de mieux appréhender les mécanismes responsables de l'effet thérapeutique du médicament vétérinaire. C'est pourquoi ces études réalisées chez les espèces animales expérimentales et chez les espèces animales de destination doivent être incluses. Une référence aux études présentées dans la quatrième partie du dossier peut, le cas échéant, être incluse.
- 2) Les effets pharmacologiques qui apparaissent en l'absence de réponse toxique, ou à une dose inférieure à la dose toxique doivent être pris en considération lors de l'appréciation de l'innocuité d'un médicament vétérinaire pour l'utilisateur.
- 3) 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.

II.3A2.1. **Pharmacodynamique**

Il y a lieu de fournir des informations sur le mécanisme d'action de la ou des substances actives ainsi que des données sur les effets pharmacodynamiques primaires et secondaires, afin de permettre une meilleure compréhension des effets indésirables dans les études réalisées chez l'animal. Le détail des propriétés pharmacodynamiques relatives à l'effet thérapeutique doit figurer dans la partie 4A du dossier.

II.3A2.2. Pharmacocinétique

Il convient de fournir des données sur le devenir de la substance active et de ses métabolites chez les animaux de laboratoire, notamment sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME). Les données seront corrélées avec les conclusions sur le rapport dose-effet des études pharmacologiques et toxicologiques, afin de déterminer les niveaux appropriés d'exposition.

II.3A3. Toxicologie

1) La documentation relative à la toxicologie doit être conforme aux lignes directrices publiées par l'Agence en ce qui concerne la démarche générale en matière d'essais et les orientations relatives à certaines études spécifiques. De manière générale, les études de toxicité doivent être menées sur la ou les substances actives et non sur le produit formulé, sauf disposition expresse contraire.

2) Les études sur les animaux doivent être menées sur des souches connues d'animaux de laboratoire pour lesquelles (de préférence) des données historiques sont disponibles.

3) Toxicité par administration unique

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

- a) les effets éventuels d'une surdose aiguë sur les espèces de destination;
- b) les effets éventuels d'une administration accidentelle à l'homme;
- c) 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 le laps de temps s'écoulant avant leur apparition et leur atténuation.

Les études à mener doivent être sélectionnées en vue de fournir des informations sur la sécurité des utilisateurs; ainsi, s'il est prévu que l'homme peut être exposé à des quantités non négligeables du médicament vétérinaire par inhalation ou par contact cutané, les voies d'exposition en cause doivent être étudiées.

4) Toxicité par administration répétée

Les épreuves de toxicité par administration répétée ont pour objet de mettre en évidence les altérations physiologiques et/ou 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.

Il suffit normalement d'effectuer une étude de toxicité par administration répétée sur une espèce d'animaux de laboratoire. Cette étude peut être remplacée par une étude portant sur l'animal de destination. Le choix de la fréquence et de la voie d'administration ainsi que de la durée de l'étude doit tenir compte des conditions d'utilisation clinique proposées et/ou de l'exposition de l'utilisateur. Le demandeur doit justifier l'étendue et la durée des études ainsi que les doses choisies.

5) Tolérance chez l'animal de destination

Il convient de fournir un résumé de tous les signes d'intolérance observés au cours des études pratiquées, généralement avec la formulation finale, chez les espèces animales de destination, en conformité avec les exigences énoncées dans la partie II.4A4 (Tolérance chez l'animal de destination). Les études effectuées, les doses pour lesquelles il se manifeste une intolérance et les espèces et souches en cause doivent être identifiées. Toute altération physiologique imprévue doit également faire l'objet d'une description détaillée. Les rapports complets de ces études sont inclus dans la quatrième partie du dossier.

6) Toxicité au niveau de la reproduction, y compris toxicité pour le développement

Étude des effets au niveau de la reproduction

Pour les produits destinés à être utilisés sur des animaux reproducteurs, des études de l'innocuité pour la reproduction conformes à la ligne directrice VICH LD43 doivent être fournies. Il n'est pas prévu que des études de la toxicité pour la reproduction chez les animaux de laboratoire soient menées aux fins de l'évaluation des effets sur l'utilisateur.

7) Étude de la toxicité pour le développement

Pour l'évaluation des effets chez les espèces animales de destination, des études de la toxicité pour le développement ne sont pas requises pour les produits destinés à être utilisés uniquement sur des animaux non reproducteurs. Pour les autres produits, une étude de la toxicité pour le développement doit être réalisée sur au moins une espèce, qui peut être l'espèce cible. Si l'étude est réalisée sur l'espèce cible, il convient de fournir un résumé et un rapport complet de l'étude doit être inclus dans la quatrième partie du dossier.

Pour l'évaluation de la sécurité de l'utilisateur, des études de la toxicité pour le développement types, conformes aux études types fondées sur les lignes directrices établies (y compris la ligne directrice VICH LD32 et les lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques) doivent être réalisées dans tous les cas où une exposition significative de l'utilisateur est prévue.

8) **Génotoxicité**

Il convient de réaliser des études du potentiel génotoxique, afin de mettre en évidence les modifications qu'une substance pourrait provoquer dans le matériel génétique des cellules. Il y a lieu d'évaluer les propriétés génotoxiques de toute substance destinée à être incluse pour la première fois dans un médicament vétérinaire.

Une batterie standard d'études de génotoxicité conformes à des études types doit être menée sur la ou les substances actives, conformément aux lignes directrices établies (y compris la ligne directrice VICH LD23 et les lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques).

9) **Cancérogénéité**

La décision de mener ou non des études de cancérogénéité doit se fonder sur les résultats des études de génotoxicité, les rapports structure-activité et les conclusions des études de toxicité par administration répétée qui pourraient démontrer le potentiel d'altérations hyper-/néoplasiques.

Il y a lieu de prendre en considération toute spécificité d'espèce connue du mécanisme de toxicité ainsi que toute différence de métabolisme entre les espèces utilisées pour les études, les espèces animales de destination et les êtres humains.

Des études de cancérogénéité doivent être menées conformément aux études types fondées sur les lignes directrices établies (y compris la ligne directrice VICH LD28 et les lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques).

10) **Dérogations**

Dans le cas où un médicament vétérinaire est destiné à un usage topique, l'absorption systémique doit être étudiée chez l'espèce animale de destination. S'il est prouvé que l'absorption systémique est négligeable, les études de toxicité par administration répétée, les études de toxicité sur la fonction reproductrice, les études de toxicité pour le développement et les études de cancérogénéité peuvent être supprimés, sauf dans le cas où:

- a) dans les conditions d'emploi recommandées, une ingestion orale du médicament vétérinaire par l'animal est prévisible; ou
- b) dans les conditions d'emploi recommandées, une exposition orale de l'utilisateur du médicament vétérinaire est prévisible.

II.3A4. **Autres exigences**

II.3A4.1. **Études particulières**

Pour des groupes spécifiques de substances ou lorsque les effets observés chez l'animal au cours des études de toxicité par administration répétée comprennent des altérations symptomatiques, par exemple, d'une immunotoxicité, d'une neurotoxicité ou d'un dysfonctionnement endocrinien, des essais supplémentaires, tels que des études de sensibilisation ou des tests de neurotoxicité différée sont requis. Selon la nature du produit, il peut se révéler nécessaire de mener des études additionnelles afin d'apprécier le mécanisme sous-jacent de l'effet toxique ou le potentiel d'irritation.

Pour les produits susceptibles d'entraîner une exposition de la peau et des yeux, des études d'irritation et de sensibilisation doivent être fournies. Ces études sont menées sur la formulation finale.

L'élaboration de ce type d'études et l'évaluation des résultats doivent tenir compte des connaissances scientifiques les plus récentes et des lignes directrices établies.

II.3A4.2. **Observations chez l'homme**

Le dossier doit comporter des renseignements indiquant si les substances pharmacologiquement actives du médicament vétérinaire sont employées comme médicaments en médecine humaine. Si tel est le cas, il y a lieu de rapporter tous les effets constatés (y compris les effets indésirables) sur l'homme et leur cause, dans la mesure où ils peuvent avoir de l'importance pour l'appréciation de l'innocuité du médicament vétérinaire, en intégrant le cas échéant les conclusions d'études publiées; 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, si elles ont été rendues publiques.

II.3A4.3. Développement d'une résistance et risque associé pour l'homme

Les exigences en matière de données décrites au présent point concernent les substances antibactériennes et peuvent ne pas être intégralement applicables aux autres types d'antimicrobiens (à savoir les antiviraux, les antifongiques et les antiprotozoaires) même si, en principe, les mêmes exigences peuvent être suivies s'il y a lieu.

Pour ces produits, il est nécessaire de fournir des données concernant l'apparition éventuelle de bactéries résistantes ou de déterminants de résistance susceptibles d'avoir des répercussions sur la santé humaine et qui sont associés à l'utilisation des médicaments vétérinaires. Le mécanisme de développement et de sélection de cette résistance est particulièrement important à cet égard. S'il y a lieu, il incombe au demandeur de proposer des mesures visant à limiter le développement d'une résistance lié à l'utilisation prévue du médicament vétérinaire.

Les données de résistance présentant un intérêt dans le cadre d'une utilisation clinique du produit sur les animaux de destination doivent être traitées conformément aux prescriptions de la partie II.4A2. Le cas échéant, il convient de faire référence aux données figurant dans la partie II.4A2.

- 1) Pour les animaux producteurs d'aliments, l'évaluation des risques doit couvrir:
 - a) la détection de bactéries résistantes ou de déterminants de résistance susceptibles d'être associés à des maladies humaines (bactéries zoonotiques et/ou commensales) et qui sont sélectionnés par l'utilisation du médicament vétérinaire antimicrobien chez les animaux de destination (détection des risques);
 - b) la probabilité de diffusion du ou des risques détectés à partir des espèces animales de destination à la suite de l'utilisation du médicament vétérinaire examiné;
 - c) la probabilité que l'être humain soit ensuite exposé au(x) risque(s) détecté(s) par la voie alimentaire ou par contact direct, et les conséquences qui en découlent (effets indésirables sur la santé) pour la santé humaine. Des orientations sont disponibles dans la ligne directrice VICH LD27 et dans les lignes directrices de l'Union européenne.
- 2) Pour les animaux de compagnie, l'examen des risques pour la santé humaine ou publique doit couvrir:
 - a) la détection de bactéries résistantes ou de déterminants de résistance susceptibles d'être associés à des maladies humaines et qui sont sélectionnés par l'utilisation du médicament vétérinaire antimicrobien chez les animaux de destination;
 - b) une estimation de l'exposition aux bactéries zoonotiques et commensales chez l'espèce animale de destination fondée sur les conditions d'emploi du médicament vétérinaire examiné;
 - c) l'examen de l'exposition ultérieure de l'être humain à la résistance antimicrobienne (RAM), et les conséquences qui en découlent pour la santé humaine.
- 3) La résistance dans l'environnement doit être abordée.

II.3A5. Sécurité de l'utilisateur

La présente section comprend une évaluation des effets observés dans les parties II.3A à II.3A4 et les met en rapport avec le type et l'ampleur de l'exposition humaine au produit, en vue de la formulation d'avertissements appropriés à l'utilisateur et d'autres mesures de gestion des risques.

La sécurité de l'utilisateur est traitée conformément aux lignes directrices du comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP).

II.3A6. Évaluation des risques pour l'environnement

- 1) Il convient de mener une évaluation des risques pour l'environnement afin d'apprécier les effets nocifs éventuels que l'utilisation du médicament vétérinaire pourrait avoir sur l'environnement et d'identifier les risques liés à ces effets. L'évaluation doit également rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.
- 2) Cette évaluation se déroule en deux étapes. La première étape de l'évaluation est obligatoire dans tous les cas. Il y a lieu de fournir les détails de l'évaluation conformément aux lignes directrices publiées par l'Agence. Il convient d'indiquer l'exposition éventuelle de l'environnement au produit et le niveau de risque associé à une telle exposition, en accordant une attention particulière aux aspects suivants:
 - a) les espèces animales de destination et le mode d'utilisation proposé;
 - b) le mode d'administration, notamment la possibilité que le produit passe directement dans des écosystèmes;

- c) l'excrétion éventuelle du produit, de ses substances actives ou de ses métabolites appropriés, dans l'environnement par les animaux traités; leur persistance dans ces excréctions;
- d) l'élimination des médicaments vétérinaires inutilisés ou des autres déchets.

- 3) Lors de la seconde étape, il est nécessaire d'effectuer des recherches complémentaires spécifiques en ce qui concerne le devenir et les effets du produit sur des écosystèmes particuliers, conformément aux lignes directrices publiées par l'Agence. À cet effet, il y a lieu de prendre en considération l'étendue de l'exposition de l'environnement au produit, ainsi que les renseignements sur les propriétés physiques/chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques de la ou des substances concernées, y compris des métabolites en cas de risque identifié, qui ont été obtenus au cours des autres essais et contrôles exigés par le présent règlement.
- 4) Pour les produits destinés aux espèces productrices d'aliments, les substances persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT) ou très persistantes et très bioaccumulables (VPVB) sont classées selon les critères définis à l'annexe XIII du règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil ⁽⁶⁾ (règlement REACH) et évaluées conformément aux lignes directrices pour l'évaluation des substances PBT et VPVB dans les médicaments vétérinaires publiées par l'Agence.

II.3B. Étude des résidus

- 1) Aux fins du présent point, les définitions formulées dans le règlement (CE) n° 470/2009 s'appliquent.
- 2) L'étude de la déplétion des résidus a pour objet de déterminer dans quelles conditions et dans quelle mesure les résidus présents dans les tissus comestibles ou bien dans les œufs, le lait et le miel (la cire, le cas échéant) provenant d'animaux traités peuvent persister dans les denrées alimentaires produites à partir de ces animaux. En outre, les études devront permettre de déterminer un temps d'attente.
- 3) Dans le cas de médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs d'aliments, la documentation sur les résidus devra mettre en évidence:
 - a) dans quelle mesure et pendant combien de temps les résidus du médicament vétérinaire ou de ses métabolites persistent dans les tissus comestibles des animaux traités ou bien dans le lait, les œufs et/ou le miel (la cire, le cas échéant) qui en proviennent;
 - b) qu'il est possible de définir des temps d'attente réalistes, pouvant être respectés dans des conditions d'élevage pratiques et susceptibles d'écarter tout risque pour la santé du consommateur de denrées alimentaires provenant d'un animal traité;
 - c) que la ou les méthodes d'analyse utilisées dans le cadre de l'étude de la déplétion des résidus ont été suffisamment validées pour garantir que les données soumises sur les résidus constituent une base adéquate pour la détermination du temps d'attente.

II.3B1. Identification du produit

Le ou les médicaments vétérinaires utilisés lors de l'étude doivent faire l'objet d'une identification comprenant:

- a) la composition;
- b) les résultats des essais physiques et chimiques (teneur et pureté) du ou des lots concernés;
- c) l'identification du lot.

II.3B2. Déplétion des résidus (métabolisme et cinétique des résidus)

- 1) 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 temps d'attente nécessaire pour garantir qu'aucun résidu susceptible de représenter un risque pour les consommateurs n'est présent dans les denrées alimentaires provenant des animaux traités.

⁽⁶⁾ Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission (JO L 396 du 30.12.2006, p. 1).

- 2) Le statut actuel des LMR pour les composants du médicament vétérinaire chez les espèces cibles pertinentes doit être communiqué.
- 3) La teneur en résidus doit être déterminée à un nombre suffisant de points dans le temps après la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal soumis à l'essai. Les études chez les mammifères et les oiseaux doivent être effectuées conformément à la ligne directrice VICH LD48 et aux autres lignes directrices pertinentes. Les études des résidus dans le miel doivent être effectuées conformément à la ligne directrice VICH LD56, et les études de déplétion sur les espèces aquatiques conformément à la ligne directrice VICH LD57.
- 4) Le temps d'attente préconisé doit être justifié sur la base de l'évaluation.

II.3B3. **Méthode d'analyse des résidus**

La ou les études de la déplétion des résidus, la ou les méthodes d'analyse et la ou leur validation sont effectuées conformément à la ligne directrice VICH LD49.

La méthode d'analyse doit prendre en considération l'état des connaissances scientifiques et techniques au moment du dépôt du dossier.

II.4. **Quatrième partie: documentation sur l'efficacité [études précliniques et essai(s) clinique(s)]**

II.4A. **Études précliniques**

Les études précliniques ont pour but d'étudier l'innocuité et l'efficacité du produit chez l'animal de destination et sont exigées pour établir l'activité pharmacologique, les propriétés pharmacocinétiques, la dose et la fréquence, la résistance (le cas échéant) et la tolérance du produit chez l'animal de destination.

II.4A1. **Pharmacologie**

II.4A1.1. **Pharmacodynamique**

- 1) Les effets pharmacodynamiques de la ou des substances actives incluses dans le médicament vétérinaire doivent être caractérisés.
- 2) Il convient de décrire de façon adéquate le mode d'action et les effets pharmacologiques qui sont à la base des applications pratiques préconisées, y compris les effets secondaires (le cas échéant). En général, il convient d'étudier les effets sur les principales fonctions organiques. Les résultats doivent être exprimés sous forme quantitative (à l'aide, par exemple, de courbes dose-effet ou temps-effet) et, autant que possible, en comparaison avec une substance dont l'activité est bien connue (si l'activité est présentée comme supérieure par rapport à la substance dont l'activité est bien connue, la différence doit être démontrée et statistiquement significative).
- 3) Il est nécessaire d'examiner toute incidence éventuelle des autres caractéristiques des produits (telles que la voie d'administration ou la formulation) sur l'activité pharmacologique de la substance active.
- 4) Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité, et leur validité doit être démontrée. Les données expérimentales sont présentées d'une manière claire et le résultat des éventuelles comparaisons statistiques doit être présenté.
- 5) Sauf justification appropriée, toute modification quantitative des effets dus à une administration répétée de la substance doit également être étudiée.

II.4A1.2. **Pharmacocinétique**

- 1) Des données pharmacocinétiques fondamentales sur la substance active sont nécessaires dans le cadre de l'évaluation de la sécurité de l'animal de destination et de l'efficacité du médicament vétérinaire chez l'espèce de destination, en particulier s'il s'agit d'une nouvelle substance ou formule.
- 2) Les objectifs des études pharmacocinétiques chez l'espèce animale de destination peuvent être classés selon leur appartenance à quatre principaux domaines:

- a) la description des caractéristiques pharmacocinétiques fondamentales (à savoir, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion) de la substance active dans la formule;
- b) l'utilisation de ces caractéristiques pharmacocinétiques fondamentales pour étudier la relation entre le régime posologique, l'évolution de la concentration plasmatique et tissulaire dans le temps, et les effets pharmacologiques, thérapeutiques ou toxiques;
- c) le cas échéant, la comparaison des paramètres pharmacocinétiques entre des espèces cibles différentes et la recherche de différences d'espèces éventuelles ayant une incidence sur l'innocuité chez l'animal de destination et l'efficacité du médicament vétérinaire;
- d) le cas échéant, la comparaison de la biodisponibilité à l'appui du rapprochement des informations d'innocuité et d'efficacité entre différents produits, formes pharmaceutiques, dosages ou voies d'administration, ou la comparaison de l'incidence des changements dans la fabrication ou la composition.

- 3) Les études pharmacocinétiques chez l'animal de destination sont, par principe, nécessaires pour compléter les études pharmacodynamiques et contribuer à la détermination de régimes posologiques sûrs et efficaces (voie et site d'administration, dose, fréquence, nombre des administrations, etc.). Des études pharmacocinétiques additionnelles peuvent se révéler nécessaires pour déterminer des régimes posologiques en fonction de certains paramètres de la population.
- 4) Lorsque des études pharmacocinétiques ont été soumises dans le cadre de la troisième partie du dossier, il convient d'y faire référence. Pour les associations fixes, voir section IV.

II.4A2. **Développement d'une résistance et risque associé chez l'animal**

- 1) Pour les médicaments vétérinaires pertinents (par exemple, les antimicrobiens et les antiparasitaires), il convient de fournir des informations sur la résistance courante (le cas échéant) et sur l'apparition éventuelle d'une résistance d'importance clinique pour l'indication revendiquée chez les animaux de destination. Si possible, des informations sur le ou les mécanismes de résistance, la base génétique moléculaire de la résistance, et le taux de transfert des déterminants de résistance sont présentées. S'il y a lieu, des informations sur la corésistance et sur la résistance croisée sont présentées. Il incombe au demandeur de proposer des mesures visant à limiter le développement d'une résistance lié à l'utilisation prévue du médicament vétérinaire chez les organismes présentant un intérêt clinique.
- 2) La résistance jouant un rôle dans les risques pour l'homme doit être traitée conformément à la partie II.3A4, point 3). Le cas échéant, il convient de faire référence aux données figurant dans la partie II.3A4, point 3).

II.4A3. **Détermination de la dose et confirmation**

Il convient de fournir des données appropriées pour justifier la dose, la fréquence, la durée de traitement et l'éventuel intervalle de retraitement préconisés.

Pour les études menées dans des conditions de terrain, il convient de fournir les informations pertinentes décrites dans la partie II.4B, sauf justification contraire.

II.4A4. **Tolérance chez l'animal de destination**

Il convient d'étudier la tolérance locale et systémique du médicament vétérinaire chez l'animal de destination. Les études d'innocuité chez l'animal de destination ont pour objet de caractériser les signes d'intolérance et d'établir une marge de sécurité adéquate en utilisant la ou les voies d'administration préconisées. Il est possible d'y parvenir en augmentant la dose et/ou la durée du traitement. Le ou les rapports d'études doivent comprendre des informations détaillées sur l'ensemble des effets pharmacologiques attendus et des effets indésirables. Les études d'innocuité chez l'animal de destination sont menées conformément aux lignes directrices internationales de la Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires (VICH) et aux lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence. Des informations pertinentes extraites de la littérature publiée ainsi que d'autres études précliniques, y compris les études mentionnées dans la troisième partie et des essais cliniques, peuvent également fournir des informations sur l'innocuité chez les espèces cibles. Les études de toxicité pour le développement réalisées chez les espèces animales cibles doivent être incluses ici et un résumé doit être fourni dans la troisième partie du dossier.

II.4B. Essai(s) clinique(s)**II.4B1. Principes généraux**

- 1) Les essais cliniques doivent être conçus, effectués et communiqués en tenant dûment compte des lignes directrices internationales de la VICH sur les bonnes pratiques cliniques et des lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence. Les données issues d'essais cliniques menés en dehors de l'Union peuvent être prises en considération pour l'évaluation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché uniquement si ces données sont suffisamment représentatives de la situation dans l'Union.
- 2) Les données expérimentales telles que les essais prospectifs/pilotes, ou les résultats de démarches non expérimentales doivent être confirmés par des essais cliniques, sauf justification contraire.
- 3) Les essais cliniques ont pour finalité d'examiner, dans des conditions de terrain, l'innocuité et l'efficacité d'un médicament vétérinaire chez l'animal de destination dans des conditions normales d'élevage et/ou dans le cadre de bonnes pratiques vétérinaires. Ils doivent démontrer l'effet du médicament vétérinaire après administration à l'espèce cible prévue suivant le régime posologique et la ou les voies d'administration préconisés. La conception de l'essai doit viser à corroborer les indications et à prendre en considération les contre-indications éventuelles en fonction de l'espèce, de l'âge, de la race et du sexe, des modalités d'emploi du médicament vétérinaire ainsi que de ses effets indésirables éventuels.
- 4) Tous les essais cliniques vétérinaires doivent être réalisés conformément à un protocole d'essai détaillé.
- 5) Pour les formulations destinées à être utilisées dans des essais cliniques vétérinaires dans l'Union, la mention «pour essai clinique vétérinaire uniquement» doit figurer bien en évidence et de façon indélébile sur l'étiquette.
- 6) Sauf justification contraire, les essais cliniques doivent être conduits en utilisant des animaux témoins (essais cliniques contrôlés). Les données d'efficacité obtenues avec le nouveau produit doivent être comparées avec celles concernant les espèces animales de destination ayant reçu un médicament vétérinaire autorisé dans l'Union qui a démontré un niveau acceptable d'efficacité et a été homologué pour les indications d'utilisation proposées chez les mêmes espèces animales de destination, ou un placebo, ou n'ayant été soumises à aucun traitement. Tous les résultats obtenus, qu'ils soient positifs ou négatifs, doivent être indiqués.
- 7) Sauf justification contraire, les principes statistiques établis conformément aux lignes directrices publiées par l'Agence doivent être utilisés dans la conception du protocole ainsi que dans l'analyse et l'évaluation des essais cliniques.

II.4B2. Documentation**II.4B2.1. Résultats des études précliniques**

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

- a) des essais démontrant l'activité pharmacologique, y compris des essais démontrant les mécanismes pharmacodynamiques sous-tendant l'effet thérapeutique et des essais démontrant le principal profil pharmacocinétique;
- b) des essais et des recherches concernant la résistance, s'il y a lieu;
- c) des essais démontrant l'innocuité chez l'animal de destination;
- d) des essais visant à déterminer et à confirmer la dose (y compris la fréquence, la durée de traitement et l'éventuel intervalle de retraitement).

Tout résultat inattendu apparaissant au cours des essais doit faire l'objet d'une description détaillée. Si l'une de ces données fait défaut, une justification doit être fournie. Tous les rapports d'étude préclinique doivent comprendre les renseignements suivants:

- a) un résumé;
- b) un protocole d'étude;
- c) une description détaillée des objectifs, de la conception et de la mise en œuvre qui inclut les méthodes, les appareils et le matériel utilisés en précisant l'espèce, l'âge, le poids, le sexe, le nombre, la race ou la souche des animaux, l'identification des animaux, la dose et la voie d'administration ainsi que le schéma d'administration;

- d) une analyse statistique des résultats, s'il y a lieu;
- e) un examen objectif des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'efficacité et à l'innocuité du médicament vétérinaire chez l'animal de destination.

II.4B2.2. Résultats des essais cliniques

Tous les renseignements doivent être fournis par chacun des expérimentateurs au moyen de fiches d'observations cliniques, individuelles pour les traitements individuels et collectives pour les traitements collectifs.

Le titulaire de l'autorisation de 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.

Pour chaque essai clinique, les observations cliniques doivent être résumées en récapitulant les essais et leurs résultats et en indiquant notamment:

- a) le nombre d'animaux témoins et 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:
 - i) n'ont reçu aucun traitement,
 - ii) ont reçu un placebo, ou
 - iii) ont reçu un autre médicament vétérinaire autorisé dans l'Union qui a démontré un niveau acceptable d'efficacité et a été homologué pour l'indication ou les indications préconisées en vue d'une utilisation chez le même animal de destination, ou
 - iv) ont reçu la substance active étudiée dans une formulation différente ou par une voie différente;
- d) la fréquence des effets indésirables constatés;
- e) les observations concernant l'incidence sur la performance des animaux, le cas échéant;
- 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 évaluation statistique des résultats.

L'expérimentateur principal doit dégager des conclusions générales sur l'efficacité et l'innocuité du médicament vétérinaire chez l'animal de destination dans les conditions d'utilisation envisagées, et fournir en particulier toute information sur les indications et contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, sur les interactions constatées avec d'autres médicaments vétérinaires ou additifs alimentaires, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques de surdose, lorsqu'ils ont été observés.

SECTION III

EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES BIOLOGIQUES

Sans préjudice des dispositions spécifiques de la législation de l'Union relatives au contrôle et à l'éradication de certaines maladies animales infectieuses, les dispositions suivantes s'appliquent aux médicaments vétérinaires biologiques, sauf lorsque les produits sont destinés à être utilisés chez des espèces données ou selon des indications spécifiques, telles que définies aux sections IV et V et dans les lignes directrices applicables.

SECTION IIIa

EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES BIOLOGIQUES AUTRES QUE LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES IMMUNOLOGIQUES

Les exigences suivantes s'appliquent aux médicaments vétérinaires biologiques tels que définis à l'article 4, paragraphe 6, à l'exception des produits définis à l'article 4, paragraphe 5, ou sauf disposition contraire figurant à la section IV.

Une certaine flexibilité est autorisée concernant la conformité avec les exigences spécifiées dans la présente section, mais tout écart par rapport aux exigences prévues dans la présente annexe doit être scientifiquement justifié et fondé sur des propriétés spécifiques du produit biologique. Pour certaines substances, des données d'innocuité peuvent être requises en plus des exigences énumérées dans la présente section, en fonction de la nature du produit.

IIIa.1. Première partie: résumé du dossier

Voir section I.

IIIa.2. Deuxième partie: documentation sur la qualité (informations physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)**IIIa.2A. Description du produit****IIIa.2A1. Composition qualitative et quantitative**

- 1) La composition qualitative et quantitative du médicament vétérinaire biologique doit être déclarée. Cette section doit inclure des informations concernant:
 - a) la ou les substances actives;
 - b) le ou les composants des excipients, quelles que soient leur nature et la quantité mise en œuvre, y compris les adjuvants, conservateurs, stabilisants, épaississants, émulsifiants, colorants, correcteurs du goût, aromatisants, marqueurs, etc.;
 - c) la composition, c'est-à-dire, la liste de tous les composants de la forme de dosage et leur quantité par unité (y compris les surdosages, le cas échéant), la fonction des composants, et une référence à leurs normes de qualité (par exemple, des monographies officinales ou les spécifications du fabricant);
 - d) le ou les solvants de reconstitution;
 - e) le type de récipient et son système de fermeture utilisés pour la forme de dosage ainsi que pour les solvants et dispositifs de reconstitution, s'il y a lieu. Si le dispositif n'est pas délivré avec le médicament vétérinaire biologique, il y a lieu de fournir des informations pertinentes sur ce dispositif.
- 2) Pour donner la composition quantitative de toutes les substances actives et tous les excipients du médicament vétérinaire, il faut, selon la forme pharmaceutique, préciser, pour chaque substance active et chaque excipient, la masse ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de masse ou de volume.
- 3) Si possible, l'activité biologique par unité de masse ou de volume est indiquée. Lorsqu'une unité internationale d'activité biologique a été définie, il convient de l'utiliser, sauf justification contraire. Lorsqu'il n'y a pas d'unité internationale, les unités d'activité biologique sont exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance en utilisant, selon le cas, les unités de la Pharmacopée européenne.
- 4) Par «termes usuels» destinés à désigner les composants des médicaments vétérinaires biologiques, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres dispositions prévues à l'article 8:
 - a) pour les produits figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée nationale de l'un des États membres, la dénomination principale retenue par la monographie concernée, obligatoire pour toutes les substances de ce type, avec référence à ladite pharmacopée;

- b) pour les autres produits, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé 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 l'indication de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles;
- c) pour les matières colorantes, la désignation par le numéro «E» qui leur est affecté par la directive 2009/35/CE.

IIIa.2A2. Développement du produit

Une explication doit être fournie concernant, entre autres:

- a) le choix de la composition et le choix des composants, en particulier par rapport à leurs fonctions prévues et à leurs concentrations respectives;
- b) l'inclusion d'un conservateur dans la composition;
- c) le conditionnement primaire et le caractère adéquat du récipient et de son système de fermeture utilisés pour conserver et utiliser le produit fini. Une étude sur l'interaction du produit fini et de l'emballage primaire est présentée dans tous les cas où un risque de cet ordre peut être envisagé, notamment lorsqu'il s'agit de préparations injectables;
- d) les caractéristiques microbiologiques (pureté microbiologique et activité antimicrobienne) et les instructions d'utilisation;
- e) l'éventuel conditionnement supplémentaire et l'emballage extérieur, le cas échéant;
- f) les tailles d'emballage proposées en relation avec la voie d'administration proposée, la posologie et les espèces cibles;
- g) les éventuels surdosages dans la formulation afin de garantir l'activité minimale à l'issue de la durée de conservation, accompagnés d'une justification;
- h) la sélection du procédé de fabrication de la substance active et du produit fini;
- i) les différences entre le ou les procédés de fabrication utilisés pour produire les lots utilisés dans les essais cliniques et le procédé décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché;
- j) lorsqu'un dispositif de dosage est fourni avec le produit fini, une démonstration de l'exactitude de la ou des doses;
- k) lorsqu'un test compagnon (par exemple un test diagnostique) est recommandé avec le produit fini, des informations pertinentes concernant ce test sont fournies;
- l) cette explication est étayée par des données scientifiques relatives au développement du produit.

IIIa.2A3. Caractérisation

IIIa.2A3.1. Éluclidation de la structure et d'autres caractéristiques

- 1) La caractérisation d'une substance biotechnologique ou biologique (qui inclut la détermination des propriétés physico-chimiques, de l'activité biologique, des propriétés immunochimiques, de la pureté et des impuretés) au moyen de techniques appropriées est nécessaire pour permettre l'établissement d'une spécification adéquate. Une référence aux données de la littérature n'est à elle seule pas acceptable, sauf justification contraire par des connaissances préalables tirées de molécules similaires pour les modifications qui ne posent pas de problème d'innocuité. La caractérisation adéquate est effectuée lors de la phase de développement et, le cas échéant, à la suite de changements de procédé significatifs.
- 2) Il y a lieu de fournir toutes les informations pertinentes disponibles concernant la structure primaire, secondaire et d'ordre supérieur, y compris les modifications post-traductionnelles (par exemple, glycoformes) et autres de la substance active.
- 3) Des renseignements sur l'activité biologique (à savoir l'aptitude ou la capacité particulière d'un produit à obtenir un effet biologique déterminé) doivent être fournis. Habituellement, l'activité biologique est déterminée ou évaluée à l'aide d'une méthode appropriée, fiable et réunissant les conditions requises. L'absence d'un tel dosage doit être justifiée. Il est admis que l'étendue des données de caractérisation augmentera au cours du développement.

- 4) La raison pour laquelle les méthodes utilisées pour la caractérisation ont été sélectionnées doit être fournie et leur validité doit être justifiée.

IIIa.2A3.2. **Impuretés**

- 1) Les impuretés liées au procédé (par exemple, les protéines des cellules hôtes, l'ADN des cellules hôtes, les résidus de milieu, les agents lessivés des colonnes) et les impuretés liées aux produits (par exemple, les précurseurs, les formes clivées, les produits de dégradation, les agrégats) doivent être examinées. Il convient de fournir des informations quantitatives sur les impuretés, notamment la teneur maximale pour la dose la plus élevée. Pour certaines impuretés liées au procédé (par exemple, les antimoussants), une estimation de la clairance peut être justifiée.
- 2) Dans le cas où seules des données quantitatives sont fournies pour certaines impuretés, il y a lieu de le justifier.

IIIa.2B. **Description du mode de fabrication**

- 1) La description du mode de fabrication jointe à la demande d'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 8, est énoncée de façon à donner une description satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.
- 2) Il y a lieu d'indiquer le nom, l'adresse, et les responsabilités de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, ainsi que de chaque site de production proposé ou de chaque installation associée à la fabrication, aux essais et à la libération des lots.
- 3) La description du procédé de fabrication comprend au minimum:
 - a) les différentes étapes de la fabrication, y compris la production de la substance active et la description des étapes de purification;
 - b) un graphique opérationnel de l'ensemble des étapes successives permettant d'apprécier la reproductibilité de la méthode de fabrication et les risques d'effets indésirables associés au produit fini, tels qu'une contamination microbiologique;
 - c) en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité et de constance de tous les lots de produit fini. Des informations sur la manière dont un lot est défini et sur la ou les tailles de lots commerciaux proposées doivent être fournies;
 - d) une énumération de toutes les substances utilisées aux diverses étapes, y compris celles qui ne peuvent être retrouvées au cours de la fabrication;
 - e) une description détaillée de la réalisation du mélange, avec indication quantitative de tous les produits utilisés, y compris un exemple de lot de production représentatif;
 - f) une liste des contrôles en cours de fabrication, y compris l'étape de la fabrication à laquelle ils sont effectués et les critères d'acceptation;
 - g) pour les médicaments stériles, lorsque des conditions de stérilisation ne correspondant pas à la pharmacopée sont utilisées, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou les procédés de stérilisation mis en œuvre.
- 4) Une description, une documentation et les résultats des études de validation et/ou d'évaluation doivent être fournis pour les étapes critiques ou les essais critiques mis en œuvre dans le processus de fabrication (par exemple, la validation du procédé de stérilisation ou du traitement ou du remplissage aseptique) et la validation du processus de production dans son ensemble doit être démontrée en produisant les résultats de trois lots consécutifs produits à l'aide de la méthode décrite.

IIIa.2C. **Production et contrôle des matières premières**

- 1) Pour l'application du présent point, il faut entendre par «matières premières» tous les composants, y compris les substances actives, utilisés dans la production du médicament vétérinaire biologique. Les milieux de culture utilisés pour la production des substances actives sont considérés comme une seule matière première.
- 2) Il y a lieu de présenter la composition qualitative et quantitative dans la mesure où les autorités estiment que ces informations sont pertinentes pour déterminer la qualité du produit fini et les risques qui pourraient en résulter.

- 3) En cas d'utilisation de matières d'origine animale pour la préparation de ces milieux de culture, il convient d'indiquer l'espèce animale et le tissu utilisés, et la conformité avec les monographies pertinentes, y compris les monographies générales et les chapitres généraux, de la Pharmacopée européenne doit être démontrée.
- 4) Il appartient au demandeur de fournir une documentation démontrant que les matières premières, y compris le matériel souche, les banques cellulaires, les lots de sérum et les autres matières d'origine animale jouant un rôle dans la transmission des EST et la fabrication du médicament vétérinaire respectent les exigences de la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire, ainsi que les exigences de la monographie correspondante de la Pharmacopée européenne.
- 5) Les certificats de conformité délivrés par la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé, assortis d'un renvoi à la monographie concernée de la Pharmacopée européenne, peuvent être utilisés pour prouver la conformité.
- 6) Le dossier comprend les spécifications, les informations concernant les essais à mener pour le contrôle de la qualité de l'ensemble des lots de matière première et les résultats obtenus sur un lot pour la totalité des composants utilisés, et il est présenté conformément aux dispositions énumérées ci-après.
- 7) En vue de prouver que les matières premières sont conformes à la spécification définie, il y a lieu de présenter des certificats d'analyse.
- 8) Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences de la directive 2009/35/CE.
- 9) Les antibiotiques utilisés au cours de la production et les conservateurs doivent être conformes à la Pharmacopée européenne.
- 10) Pour les excipients nouveaux, à savoir l'excipient ou les excipients utilisés pour la première fois dans l'Union dans un médicament vétérinaire ou suivant une nouvelle voie d'administration, il y a lieu de fournir les détails complets de la fabrication, de la caractérisation et des contrôles, en les accompagnant de références aux données d'innocuité cliniques et non cliniques. Pour les matières colorantes, les déclarations de conformité mentionnées à la partie II.2C2, points 3) et 4), sont jugées suffisantes.

IIIa.2C1. **Matières premières inscrites dans les pharmacopées**

- 1) Les monographies de la Pharmacopée européenne s'imposent pour toutes les matières premières y figurant, sauf justification appropriée.
- 2) Pour les autres substances, chaque État membre peut imposer, pour les fabrications exécutées sur son territoire, le respect de sa pharmacopée nationale.
- 3) La description des méthodes d'analyse peut être remplacée par la référence détaillée à la pharmacopée en question.
- 4) 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 convient de fournir la preuve que les matières premières répondent aux exigences de qualité de cette pharmacopée.
- 5) Au cas où une spécification, ou d'autres dispositions, d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou de la pharmacopée d'un État membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, les autorités compétentes peuvent exiger du demandeur de l'autorisation de mise sur le marché des spécifications plus appropriées. Les autorités responsables de la pharmacopée en question doivent être informées de l'insuffisance alléguée.

IIIa.2C2. **Matières premières non inscrites dans une pharmacopée**

IIIa.2C2.1. **Matières premières d'origine biologique**

- 1) Lorsque des matières 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 utilisées dans la fabrication du médicament vétérinaire, l'origine, y compris l'origine géographique, et l'historique des matières premières doivent être décrits et documentés. L'origine, l'état de santé général et l'état immunologique des animaux utilisés pour la production doivent être indiqués et des mélanges définis de matières de départ doivent être utilisés.

- 2) L'absence d'agents étrangers (bactéries, mycoplasmes, champignons et virus) doit être démontrée conformément à la Pharmacopée européenne pour le matériel souche, y compris les banques cellulaires et les mélanges de sérums et, chaque fois que possible, les matières de départ dont ils sont dérivés.
- 3) Des renseignements doivent être fournis sur toutes les substances d'origine biologique utilisées à un stade quelconque du procédé de fabrication. Les renseignements comprennent la stratégie de production, les procédés de purification et d'inactivation, avec leur validation, et toutes les procédures de contrôle en cours de fabrication destinées à garantir la qualité, la sécurité et la conformité des lots du produit fini, ainsi qu'une description détaillée de tous les essais de recherche de contamination effectués sur chaque lot de produit. Toute précaution particulière qu'il pourrait être nécessaire de prendre pour conserver la matière première et, au besoin, les délais de conservation doivent être indiqués.
- 4) Lorsque des matières premières d'origine animale ou humaine sont utilisées, les mesures destinées à garantir l'absence d'agents étrangers doivent être décrites. Si la présence d'agents étrangers est détectée ou soupçonnée, le matériel en question doit être écarté ou traité de manière à réduire le risque de présence au moyen d'un traitement validé. Si, après traitement, la présence de tels agents est détectée ou soupçonnée, le matériel en question doit n'être utilisé que lorsque le traitement ultérieur du produit assure leur élimination et/ou inactivation; l'élimination ou l'inactivation de ces agents étrangers devra être démontrée.
- 5) Si des banques cellulaires 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.
- 6) 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 réplicon, régulateur(s) du promoteur et autres éléments intervenant dans la régulation], le contrôle de la séquence d'ADN ou d'ARN 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 des gènes exprimés, le nombre de copies et la stabilité génétique.
- 7) Lorsqu'il s'agit d'un médicament vétérinaire contenant des organismes génétiquement modifiés (OGM) ou consistant en de tels organismes, le volet de la demande consacré à la qualité doit également être accompagné des documents requis conformément à la directive 2001/18/CE.
- 8) Des échantillons de la matière première biologique ou des réactifs doivent, s'il y a lieu, être fournis aux autorités compétentes pour leur permettre de faire pratiquer des essais de contrôle.

IIIa.2C2.2. **Matières premières d'origine non biologique**

- 1) Les matières premières d'origine non biologique doivent faire l'objet d'une monographie portant sur chacune des rubriques suivantes:
 - a) la dénomination de la matière première, répondant aux prescriptions de la partie IIIa.2A1, point 4), est complétée par les synonymes, soit commerciaux, soit scientifiques;
 - b) la description de la matière première conforme à celle qui est retenue pour la rédaction d'un article de la Pharmacopée européenne;
 - c) la fonction de la matière première;
 - d) les méthodes d'identification;
 - e) toute précaution particulière qu'il pourrait être nécessaire de prendre pour conserver la matière première et, au besoin, les délais de conservation.

IIIa.2D. **Contrôles en cours de fabrication**

- 1) Le dossier comprend des renseignements relatifs aux contrôles en cours de fabrication effectués lors des étapes intermédiaires de la fabrication, en vue de s'assurer de l'uniformité de la fabrication et du produit fini. Des spécifications sont établies pour chaque contrôle et les méthodes d'analyse sont décrites. La validation des contrôles doit être fournie, sauf justification contraire.

- 2) La spécification du ou des lots de substance active doit définir des critères d'acceptation ainsi que les essais utilisés pour exercer un contrôle suffisant de la qualité de la substance active. Un contrôle de l'activité biologique doit être inclus, sauf justification contraire. Des limites supérieures, tenant compte des considérations relatives à l'innocuité, doivent être fixées pour les impuretés. La qualité microbiologique de la substance active doit être précisée. L'absence d'agents étrangers (bactéries, mycoplasmes, champignons et virus) doit être démontrée conformément à la Pharmacopée européenne.
- 3) Conformément à la directive 2010/63/UE et à la convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, les essais sont effectués de façon à utiliser le nombre minimal d'animaux et à causer le moins de dommages durables, de douleurs, de souffrances et d'angoisse. Si possible, un essai alternatif in vitro est utilisé lorsque cela permet de remplacer ou de réduire le recours à des animaux ou de réduire la souffrance animale.

IIIa.2E. **Contrôles du produit fini**

IIIa.2E1. **Spécification du produit fini**

Pour tous les contrôles, les méthodes d'analyses du produit fini doivent être décrites d'une manière suffisamment détaillée pour l'évaluation de la qualité.

Lorsqu'il existe des monographies appropriées, si les méthodes et les limites d'essai ne sont pas celles qui figurent dans la Pharmacopée européenne ni, à défaut, dans la pharmacopée de l'un des États membres, 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 des essais effectués sur le produit final en vrac plutôt que sur le ou les lots préparés à partir de celui-ci doit être indiquée s'il y a lieu. La fréquence des essais qui ne sont pas pratiqués en routine doit être justifiée. Les critères d'acceptation pour la libération doivent être indiqués et justifiés. La validation des contrôles qui sont réalisés sur le produit fini doit être fournie.

Des limites supérieures, tenant compte des considérations relatives à l'innocuité, doivent être fixées pour les impuretés.

IIIa.2E2. **Description des méthodes et validation des essais de libération**

1) **Caractéristiques générales**

Les contrôles des caractéristiques générales portent, chaque fois que cela est possible, sur l'apparence du produit fini et sur les essais physiques ou chimiques, tels que le pH, l'osmolalité, etc. Pour chacune de ces caractéristiques, des spécifications avec l'intervalle de confiance approprié doivent être définies, dans chaque cas particulier, par le demandeur.

2) **Identification et essai d'activité**

À chaque fois que cela est nécessaire, un essai d'identification spécifique de la substance active doit être effectué. L'essai d'identification peut être combiné avec l'essai d'activité s'il y a lieu.

Un essai d'activité ou essai de quantification de la substance active, ou encore essai de mesure quantitative de la fonctionnalité (activité biologique/effet fonctionnel) qui est liée aux propriétés biologiques pertinentes doit être mis en œuvre afin de montrer que chaque lot contiendra la teneur adéquate pour garantir son innocuité et son efficacité.

Un essai d'activité biologique est obligatoire lorsque les méthodes physico-chimiques sont insuffisantes pour renseigner sur la qualité du produit. Chaque fois que cela est possible, un tel essai comprend des matériaux de référence et une analyse statistique permettant la détermination des limites 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 processus de fabrication.

Lorsqu'il se produit une dégradation au cours de la fabrication du produit fini, il convient d'indiquer les taux maximaux acceptables en produits de dégradation, pour chaque produit et pour la totalité, immédiatement après la fabrication.

3) Identification et dosage des composants de l'excipient

Pour autant que cela soit nécessaire, les composants de l'excipient font, au minimum, l'objet d'une identification. Les conservateurs doivent obligatoirement faire l'objet d'un essai limite inférieur et supérieur. Tout autre composant de l'excipient susceptible de provoquer une réaction indésirable est obligatoirement soumis à un essai limite supérieur. Le cas échéant, la quantité, la nature et les composants de l'adjuvant dans le produit fini doivent être vérifiés, sauf justification contraire.

4) Essais de stérilité et de pureté

L'absence d'agents étrangers (bactéries, mycoplasmes, champignons et endotoxines bactériennes, le cas échéant) doit être démontrée conformément à la Pharmacopée européenne. Des essais permettant de mettre en évidence l'absence de contamination par d'autres produits doivent être pratiqués, selon la nature du médicament vétérinaire biologique, la méthode et les conditions de fabrication. Si le nombre d'essais pratiqués en routine pour chaque lot est inférieur à celui requis par la Pharmacopée européenne, les essais réalisés seront déterminants pour attester la conformité avec la monographie. Il convient d'apporter la preuve que le médicament vétérinaire biologique répondrait aux exigences, s'il était soumis à l'intégralité des essais requis par la monographie.

5) Humidité résiduelle

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

6) Volume de remplissage

Il convient d'effectuer les essais adéquats en vue de démontrer le volume de remplissage correct.

IIIa.2E3. **Normes ou matériaux de référence**

Des informations concernant le procédé de fabrication utilisé pour établir le matériau de référence doivent être fournies. Si plusieurs normes de référence ont été utilisées pour un essai particulier au cours du développement du produit, un historique de qualification décrivant la manière dont la relation entre les différentes normes a été maintenue doit être fourni.

Si d'autres préparations et normes de référence que celles de la Pharmacopée européenne sont utilisées, elles sont identifiées et décrites en détail.

IIIa.2F. **Constance entre les lots**

IIIa.2F1. **Substance active**

Afin de garantir une qualité constante de la substance active d'un lot à l'autre et de prouver la conformité avec les spécifications, il convient de fournir des données relatives à des lots représentatifs.

IIIa.2F2. **Produit fini**

Afin de garantir une qualité constante du produit d'un lot à l'autre et de prouver la conformité avec les spécifications, il convient de fournir un protocole complet portant sur trois lots consécutifs représentatifs de la production de routine.

IIIa.2G. **Essais de stabilité**

1) Les essais de stabilité couvrent la stabilité de la substance active et du produit fini, y compris le ou les solvants s'il y a lieu. Si une ou plusieurs substances actives sont conservées, les conditions et la durée de conservation prévues doivent être définies sur la base des données de stabilité; elles peuvent être obtenues en testant les substances actives elles-mêmes ou au moyen d'essais appropriés sur le produit fini.

2) Le demandeur est tenu de décrire les essais entrepris pour corroborer la durée de conservation, les conditions de conservation recommandées et les spécifications à la fin de la durée de conservation proposée. Ces essais doivent toujours être des études en temps réel; ils doivent, en outre, porter sur au moins trois lots représentatifs produits selon le procédé décrit ainsi que sur des produits conservés dans le ou les récipients finals; ces essais comportent des essais de stabilité biologique et physico-chimique réalisés à intervalles réguliers sur le produit fini jusqu'à la fin revendiquée de la durée de conservation.

- 3) Les conclusions doivent contenir les résultats des analyses justifiant la durée de conservation proposée dans toutes les conditions de conservation proposées. Les résultats obtenus lors de l'étude de stabilité doivent être pris en considération au moment de définir les spécifications appropriées de la formulation et de la libération pour garantir la conformité du produit avec la durée de conservation revendiquée.
- 4) Dans le cas de produits administrés dans des aliments pour animaux, il est nécessaire de fournir également des renseignements concernant la durée de conservation du produit aux différentes étapes du mélange, celui-ci étant effectué conformément au mode d'emploi préconisé.
- 5) Lorsqu'un produit fini doit être reconstitué avant administration ou est administré (dilué) dans de l'eau potable, il convient de préciser la durée de conservation proposée pour le produit reconstitué conformément au mode d'emploi préconisé. Il convient de présenter des données à l'appui de la durée de conservation proposée pour le produit reconstitué.
- 6) Pour les récipients contenant plusieurs doses, la durée de conservation du produit après un premier prélèvement ou une première ouverture doit être justifiée, le cas échéant, par des données de stabilité et des spécifications d'utilisation doivent être définies.
- 7) Lorsqu'un produit fini est susceptible de donner des produits de dégradation, le demandeur doit les signaler en indiquant les méthodes d'identification et les procédures d'analyse utilisées.
- 8) Les données de stabilité concernant des associations médicamenteuses peuvent être utilisées, moyennant une justification adéquate, pour les produits dérivés contenant un ou plusieurs composants identiques.
- 9) L'efficacité de tout système de conservation doit être démontrée. Des informations sur l'efficacité des conservateurs présents dans d'autres médicaments vétérinaires biologiques similaires produits par le même fabricant peuvent suffire.

IIIa.2H. **Autres informations**

Les informations relatives à la qualité du médicament vétérinaire biologique non couvertes par les parties IIIa.2 à IIIa.2G peuvent être incluses dans le dossier.

IIIa.3. **Troisième partie: documentation sur l'innocuité (essais d'innocuité et études des résidus)**

- 1) Chaque rapport d'étude comprendra ce qui suit:
 - a) une copie du plan d'étude (protocole);
 - b) une déclaration de conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire, s'il y a lieu;
 - c) une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés;
 - d) une description et une justification du système d'essais;
 - e) une description des résultats obtenus, suffisamment détaillée de façon à permettre l'appréciation critique de ces résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur;
 - f) une analyse statistique des résultats, s'il y a lieu;
 - g) un examen des résultats, assorti de commentaires sur les doses avec et sans effet observé, ainsi que sur toute constatation inhabituelle;
 - h) le nom du laboratoire;
 - i) le nom du directeur de l'étude;
 - j) la signature et la date;
 - k) le lieu où et la période au cours de laquelle l'étude a été menée;
 - l) la liste des abréviations et des codes, qu'ils soient admis au niveau international ou non;
 - m) une description des procédures mathématiques et statistiques.

- 2) Les études publiées peuvent être acceptées si elles contiennent une quantité suffisante de données et des renseignements suffisants pour permettre une évaluation indépendante. Les techniques expérimentales doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité et l'expérimentateur doit démontrer leur validité. Les résumés d'études pour lesquelles il n'existe pas de rapports détaillés ne constituent pas une documentation valable. Pour répondre à certaines exigences en matière d'innocuité, il est possible de faire référence aux EPMAR lorsque la substance a été évaluée précédemment en vue de fixer une LMR. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de présenter les études déjà évaluées dans le cadre de l'évaluation de la LMR; seules les nouvelles études non disponibles pour l'évaluation de la LMR doivent être fournies. Si la voie d'exposition (par exemple, pour l'utilisateur) n'est pas identique à la voie utilisée conformément au règlement (UE) 2018/782, de nouvelles études sont susceptibles d'être requises.

IIIa.3A. **Essais d'innocuité**

- 1) La documentation sur l'innocuité doit permettre d'évaluer:
- a) l'éventuelle toxicité du médicament vétérinaire et ses effets dangereux ou indésirables pour les espèces cibles dans les conditions d'emploi prévues;
 - b) les dangers pour l'homme qui peuvent éventuellement être associés à une exposition au médicament vétérinaire, par exemple au moment de l'administration à l'animal;
 - c) les risques éventuels auxquels l'emploi du médicament vétérinaire expose l'environnement.
- 2) Dans certains cas, il peut être nécessaire d'étudier les métabolites du composé parental si ceux-ci représentent les résidus en question.
- 3) Un excipient utilisé pour la première fois dans un médicament vétérinaire ou suivant un nouveau mode d'administration est traité comme une substance active.
- 4) Toutes les sections énumérées dans la partie IIIa.3A doivent être traitées. Selon la nature du produit, certaines sections peuvent ne pas être pertinentes et des études peuvent être omises lorsque cela se justifie.

IIIa.3A1. **Identification précise du produit et de sa ou ses substances actives:**

- a) la dénomination commune internationale (DCI);
- b) la dénomination de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA);
- c) le numéro du Chemical Abstract Service (CAS);
- d) la classification thérapeutique, pharmacologique et chimique;
- e) les synonymes et abréviations;
- f) la formule structurale;
- g) la formule moléculaire;
- h) le poids moléculaire;
- i) le degré de pureté;
- j) la composition qualitative et quantitative des impuretés;
- k) la description des propriétés physiques;
- l) la solubilité dans l'eau et dans les solvants organiques exprimée en g/l, en indiquant la température;
- m) la réfraction de la lumière, la rotation optique, etc.;
- n) la formule du produit.

IIIa.3A2. **Pharmacologie**

- 1) Les études pharmacologiques sont d'une importance primordiale, car elles permettent de mieux appréhender les mécanismes responsables de l'effet thérapeutique du médicament vétérinaire. C'est pourquoi ces études réalisées chez les espèces animales de destination et, le cas échéant, chez les animaux auxquels le médicament n'est pas destiné doivent être incluses. Une référence aux études présentées dans la quatrième partie du dossier peut, le cas échéant, être incluse.

- 2) Les études pharmacologiques peuvent également participer à l'élucidation des phénomènes toxicologiques. Les effets pharmacologiques qui apparaissent en l'absence de réponse toxique, ou à une dose inférieure à la dose toxique doivent être pris en considération lors de l'appréciation de l'innocuité d'un médicament vétérinaire.
- 3) 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.

IIIa.3A2.1. Pharmacodynamique

Il y a lieu de fournir des informations sur le mécanisme d'action de la ou des substances actives ainsi que des données sur les effets pharmacodynamiques primaires et secondaires, afin de permettre une meilleure compréhension des effets indésirables dans les études réalisées chez l'animal. Le détail des propriétés pharmacodynamiques relatives à l'effet thérapeutique doit figurer dans la partie 4A du dossier.

IIIa.3A2.2. Pharmacocinétique

Il convient de fournir des données sur le devenir de la substance active et de ses métabolites chez les animaux de laboratoire, notamment sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME). Les données seront corrélées avec les conclusions sur le rapport dose-effet des études pharmacologiques et toxicologiques, afin de déterminer les niveaux appropriés d'exposition.

IIIa.3A3. Toxicologie

- 1) La documentation relative à la toxicologie doit être conforme aux lignes directrices publiées par l'Agence en ce qui concerne la démarche générale en matière d'essais et les orientations relatives à certaines études spécifiques. Ces lignes directrices incluent les données toxicologiques requises pour établir la sécurité de l'utilisateur, et l'appréciation des effets indésirables pour les animaux de destination et pour l'environnement.
- 2) Des études doivent être menées sur la ou les substances actives et non sur le produit formulé, sauf disposition expresse contraire.
- 3) Les études sur les animaux doivent être menées sur des souches connues d'animaux de laboratoire pour lesquelles (de préférence) des données historiques sont disponibles.

IIIa.3A3.1. Toxicité par administration unique

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

- a) les effets éventuels d'une surdose aiguë sur les espèces de destination;
- b) les effets éventuels d'une administration accidentelle à l'homme;
- c) 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 le laps de temps s'écoulant avant leur apparition et leur atténuation.

Les études à mener doivent être sélectionnées en vue de fournir des informations sur la sécurité des utilisateurs; ainsi, s'il est prévu que l'homme peut être exposé à des quantités non négligeables du médicament vétérinaire par inhalation ou par contact cutané, les voies d'exposition en cause doivent être étudiées.

IIIa.3A3.2. Toxicité par administration répétée

Les épreuves de toxicité par administration répétée ont pour objet de mettre en évidence les altérations physiologiques et/ou 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.

Il suffit normalement d'effectuer une étude de toxicité par administration répétée sur une espèce d'animaux de laboratoire. Cette étude peut être remplacée par une étude portant sur l'animal de destination. Le choix de la fréquence et de la voie d'administration ainsi que de la durée de l'étude doit tenir compte des conditions d'utilisation clinique proposées et/ou de l'exposition de l'utilisateur. Le demandeur doit justifier l'étendue et la durée des études ainsi que les doses choisies.

IIIa.3A3.3. Tolérance chez l'animal de destination

Il convient de fournir un résumé de tous les signes d'intolérance observés au cours des études pratiquées, généralement avec la formulation finale, chez les espèces animales de destination, en conformité avec les exigences énoncées dans la partie IIIa.4A4 (Innocuité chez l'animal de destination). Les études effectuées, les doses pour lesquelles il se manifeste une intolérance et les espèces et souches en cause doivent être identifiées. Toute altération physiologique imprévue doit également faire l'objet d'une description détaillée. Les rapports complets de ces études sont inclus dans la quatrième partie du dossier.

IIIa.3A3.4. Toxicité au niveau de la reproduction, y compris toxicité pour le développement

1) Étude des effets au niveau de la reproduction

Pour les produits destinés à être utilisés sur des animaux reproducteurs, des études de l'innocuité pour la reproduction conformes à la ligne directrice VICH LD43 doivent être fournies. Il n'est pas prévu que des études de la toxicité pour la reproduction chez les animaux de laboratoire soient menées aux fins de l'évaluation des effets sur l'utilisateur.

2) Étude de la toxicité pour le développement

Pour l'évaluation des effets chez les espèces animales de destination, des études de la toxicité pour le développement ne sont pas requises pour les produits destinés à être utilisés uniquement sur des animaux non reproducteurs. Pour les autres produits, une étude de la toxicité pour le développement doit être réalisée sur au moins une espèce, qui peut être l'espèce cible.

Pour l'évaluation de la sécurité de l'utilisateur, des études de la toxicité pour le développement types, conformes aux études types fondées sur les lignes directrices établies (y compris la ligne directrice VICH LD32 et les lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques) doivent être réalisées dans tous les cas où une exposition significative de l'utilisateur est prévue.

IIIa.3A3.5. Génotoxicité

Sauf justification contraire, il convient de réaliser des études du potentiel génotoxique, afin de mettre en évidence les modifications qu'une substance pourrait provoquer dans le matériel génétique des cellules. Il y a lieu d'évaluer les propriétés génotoxiques de toute substance destinée à être incluse pour la première fois dans un médicament vétérinaire.

Une batterie standard d'études de génotoxicité conformes à des études types doit être menée sur la ou les substances actives, conformément aux lignes directrices établies (y compris la ligne directrice VICH LD23 et les lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques).

IIIa.3A3.6. Cancérogénéité

La décision de mener ou non des études de cancérogénéité doit se fonder sur les résultats des études de génotoxicité, les rapports structure-activité et les conclusions des études de toxicité par administration répétée qui pourraient démontrer le potentiel d'altérations hyper-/néoplasiques.

Il y a lieu de prendre en considération toute spécificité d'espèce connue du mécanisme de toxicité, ainsi que toute différence de métabolisme entre les espèces utilisées pour les études, les espèces animales de destination et les êtres humains.

Des études de cancérogénéité doivent être menées conformément aux études types fondées sur les lignes directrices établies (y compris la ligne directrice VICH LD28 et les lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques).

IIIa.3A3.7. Dérogations

Dans le cas où un médicament vétérinaire est destiné à un usage topique, l'absorption systémique doit être étudiée chez l'espèce animale de destination. S'il est prouvé que l'absorption systémique est négligeable, les études de toxicité par administration répétée, les études de toxicité pour le développement et les études de cancérogénéité peuvent être supprimées, sauf dans le cas où:

- a) dans les conditions d'emploi recommandées, une ingestion orale du médicament vétérinaire par l'animal est prévisible; ou
- b) dans les conditions d'emploi recommandées, une exposition orale de l'utilisateur du médicament vétérinaire est prévisible.

IIIa.3A4. **Autres exigences**

IIIa.3A4.1. **Études particulières**

Pour des groupes spécifiques de substances ou lorsque les effets observés chez l'animal au cours des études de toxicité par administration répétée comprennent des altérations symptomatiques, par exemple, d'une immunogénicité, d'une immunotoxicité, d'une neurotoxicité ou d'un dysfonctionnement endocrinien, des essais supplémentaires, tels que des études de sensibilisation ou des tests de neurotoxicité différée sont requis. Selon la nature du produit, il peut se révéler nécessaire de mener des études additionnelles afin d'apprécier le mécanisme sous-jacent de l'effet toxique ou le potentiel d'irritation.

Pour les produits susceptibles d'entraîner une exposition de la peau et des yeux, des études d'irritation et de sensibilisation doivent être fournies. Ces études sont généralement menées sur la formulation finale.

L'élaboration de ce type d'études et l'évaluation des résultats doivent tenir compte de l'état des connaissances scientifiques et des lignes directrices établies.

IIIa.3A4.2. **Observations chez l'homme**

Le dossier doit comporter des renseignements indiquant si les substances pharmacologiquement actives du médicament vétérinaire sont employées comme médicaments en médecine humaine; si tel est le cas, il y a lieu de rapporter les études publiées sur tous les effets constatés (y compris les effets indésirables) sur l'homme et leur cause, dans la mesure où elles peuvent avoir de l'importance pour l'appréciation de l'innocuité du médicament vétérinaire; lorsque des substances contenues dans le médicament vétérinaire ne sont pas ou ne sont plus employées comme médicament en médecine humaine pour des raisons de sécurité, il convient d'indiquer ces raisons, si elles ont été rendues publiques.

IIIa.3A4.3. **Développement d'une résistance et risque associé pour l'homme**

Les exigences en matière de données mentionnées dans le présent point concernent les substances antibactériennes et peuvent ne pas être applicables aux autres types d'antimicrobiens (à savoir les antiviraux, les antifongiques et les antiprotozoaires); pour les substances autres que les substances antibactériennes pour lesquelles l'existence d'une résistance antimicrobienne est bien établie, les mêmes exigences peuvent être suivies s'il y a lieu.

Il est nécessaire de fournir des données concernant l'apparition éventuelle de bactéries résistantes susceptibles d'avoir des répercussions sur la santé humaine et qui sont associées à l'utilisation des médicaments vétérinaires. Le mécanisme de développement et de sélection de cette résistance est particulièrement important à cet égard. S'il y a lieu, des mesures visant à limiter le développement d'une résistance liée à l'utilisation prévue du médicament vétérinaire doivent être proposées.

Les données de résistance présentant un intérêt dans le cadre d'une utilisation clinique du produit sur les animaux de destination doivent être traitées conformément aux prescriptions de la partie IIIa.4A2. Le cas échéant, il convient de faire référence aux données figurant dans la partie IIIa.4A2.

- 1) Pour les animaux producteurs d'aliments, l'évaluation des risques doit couvrir:
 - a) la détection de bactéries résistantes ou de déterminants de résistance susceptibles d'être associés à des maladies humaines (bactéries zoonotiques et/ou commensales) et qui sont sélectionnés par l'utilisation du médicament vétérinaire antimicrobien chez les animaux de destination (détection des risques);
 - b) la probabilité de diffusion du ou des risques détectés à partir des espèces animales de destination à la suite de l'utilisation du médicament vétérinaire examiné;
 - c) la probabilité que l'être humain soit ensuite exposé au(x) risque(s) détecté(s) par la voie alimentaire ou par contact direct, et les conséquences qui en découlent (effets indésirables sur la santé) pour la santé humaine. Des orientations sont disponibles dans la ligne directrice VICH LD27 et dans les lignes directrices de l'Union européenne.
- 2) Pour les animaux de compagnie, l'examen des risques pour la santé humaine ou publique doit couvrir:
 - a) la détection de bactéries résistantes ou de déterminants de résistance susceptibles d'être associés à des maladies humaines et qui sont sélectionnés par l'utilisation du médicament vétérinaire antimicrobien chez les animaux de destination;
 - b) une estimation de l'exposition aux bactéries zoonotiques et commensales chez l'espèce animale de destination fondée sur les conditions d'emploi du médicament vétérinaire examiné;

c) l'examen de l'exposition ultérieure de l'être humain à la résistance antimicrobienne (RAM), et les conséquences qui en découlent pour la santé humaine.

3) La résistance dans l'environnement doit être abordée.

IIIa.3A5. **Sécurité de l'utilisateur**

La section sur la sécurité de l'utilisateur comprend une évaluation des effets observés dans les parties IIIa.3A à IIIa.3A4 et les met en rapport avec le type et l'ampleur de l'exposition humaine au produit, en vue de la formulation d'avertissements appropriés à l'utilisateur et d'autres mesures de gestion des risques.

La sécurité de l'utilisateur est traitée conformément aux lignes directrices du CVMP.

IIIa.3A6. **Évaluation des risques pour l'environnement**

IIIa.3A6.1. **Évaluation des risques pour l'environnement associés aux médicaments vétérinaires ne contenant pas d'organismes génétiquement modifiés ou ne consistant pas en de tels organismes**

1) Il convient de mener une évaluation des risques pour l'environnement afin d'apprécier les effets nocifs éventuels que l'utilisation du médicament vétérinaire pourrait avoir sur l'environnement et d'identifier les risques liés à ces effets. L'évaluation doit également rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.

2) Cette évaluation se déroule en deux étapes. La première étape de l'évaluation est obligatoire dans tous les cas. Il y a lieu de fournir les détails de l'évaluation conformément aux lignes directrices publiées par l'Agence. Il convient d'indiquer l'exposition éventuelle de l'environnement au produit et le niveau de risque associé à cette exposition, en tenant compte des aspects suivants:

- a) les espèces animales de destination et le mode d'utilisation proposé;
- b) le mode d'administration, notamment la possibilité que le produit passe directement dans des écosystèmes;
- c) l'excrétion éventuelle du produit, de ses substances actives ou de ses métabolites appropriés, dans l'environnement par les animaux traités; leur persistance dans ces excréctions;
- d) l'élimination des médicaments vétérinaires inutilisés ou des autres déchets.

3) Lors de la seconde étape, il est nécessaire d'effectuer des recherches complémentaires spécifiques en ce qui concerne le devenir et les effets du produit sur des écosystèmes particuliers, conformément aux lignes directrices publiées par l'Agence. À cet effet, il y a lieu de prendre en considération l'étendue de l'exposition de l'environnement au produit, ainsi que les renseignements sur les propriétés physiques/chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques de la ou des substances concernées, y compris des métabolites en cas de risque identifié, qui ont été obtenus au cours des autres essais et contrôles exigés par le présent règlement.

Pour les produits destinés aux espèces productrices d'aliments, les substances persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT) ou très persistantes et très bioaccumulables (VPVB) sont classées selon les critères définis à l'annexe XIII du règlement REACH et évaluées conformément aux lignes directrices pour l'évaluation des substances PBT et VPVB dans les médicaments vétérinaires publiées par l'Agence.

IIIa.3A6.2. **Évaluation des risques pour l'environnement présentés par les médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes**

1) Dans le cas d'un médicament vétérinaire contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes, la demande doit être accompagnée des documents requis par l'article 2 et la partie C de la directive 2001/18/CE.

2) Les effets indésirables potentiels sur la santé humaine et sur l'environnement, qui peuvent survenir à travers le transfert de gènes des OGM à d'autres organismes ou à la suite de modifications génétiques, doivent être correctement appréciés au cas par cas. L'objectif de cette évaluation des risques pour l'environnement est de détecter et d'évaluer les effets indésirables potentiels directs et indirects, immédiats ou différés, des OGM sur la santé humaine et sur l'environnement (y compris la faune et la flore). Elle doit être réalisée conformément aux principes de l'annexe II de la directive 2001/18/CE.

IIIa.3B. Étude des résidus

- 1) Aux fins du présent point, les définitions formulées dans le règlement (CE) n° 470/2009 s'appliquent.
- 2) L'étude de la déplétion des résidus a pour objet de déterminer dans quelles conditions et dans quelle mesure les résidus présents dans les tissus comestibles ou bien dans les œufs, le lait et le miel (la cire, le cas échéant) provenant d'animaux traités peuvent persister dans les denrées alimentaires produites à partir de ces animaux. En outre, les études devront permettre de déterminer un temps d'attente.
- 3) Dans le cas de médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs d'aliments, la documentation sur les résidus devra mettre en évidence:
 - a) dans quelle mesure et pendant combien de temps les résidus du médicament vétérinaire ou de ses métabolites persistent dans les tissus comestibles des animaux traités ou bien dans le lait, les œufs et/ou le miel (la cire, le cas échéant) qui en proviennent;
 - b) qu'il est possible de définir des temps d'attente réalistes, pouvant être respectés dans des conditions d'élevage pratiques et susceptibles d'écartier tout risque pour la santé du consommateur de denrées alimentaires provenant d'un animal traité;
 - c) que la ou les méthodes d'analyse utilisées dans le cadre de l'étude de la déplétion des résidus ont été suffisamment validées pour garantir que les données soumises sur les résidus constituent une base adéquate pour la détermination du temps d'attente.

IIIa.3B1. Identification du produit

Le ou les médicaments vétérinaires utilisés lors de l'étude doivent faire l'objet d'une identification comprenant:

- a) la composition;
- b) les résultats des essais physiques et chimiques (teneur et pureté) du ou des lots concernés;
- c) l'identification du lot.

IIIa.3B2. Déplétion des résidus

- 1) 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 temps d'attente nécessaire pour garantir qu'aucun résidu susceptible de représenter un risque pour les consommateurs n'est présent dans les denrées alimentaires provenant des animaux traités.
- 2) Le statut actuel des limites maximales de résidus pour les composants du médicament vétérinaire chez les espèces cibles pertinentes doit être communiqué.
- 3) La teneur en résidus doit être déterminée à un nombre suffisant de points dans le temps après la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal soumis à l'essai. Les études chez les mammifères et les oiseaux doivent être effectuées conformément à la ligne directrice VICH LD48 et aux autres lignes directrices pertinentes. Les études des résidus dans le miel doivent être effectuées conformément à la ligne directrice VICH LD56, et les études de déplétion sur les espèces aquatiques conformément à la ligne directrice VICH LD57.
- 4) Le temps d'attente préconisé doit être justifié sur la base de l'évaluation.

IIIa.3B3. Méthode d'analyse des résidus

- 1) La ou les études de la déplétion des résidus, la ou les méthodes d'analyse et la ou leur validation sont effectuées conformément à la ligne directrice VICH LD49.
- 2) Le bien-fondé de l'utilisation de la méthode d'analyse proposée doit être apprécié à la lumière de l'état des connaissances scientifiques et techniques au moment du dépôt du dossier.

IIIa.4. **Quatrième partie: documentation sur l'efficacité [études précliniques et essai(s) clinique(s)]**

IIIa.4A. **Études précliniques**

Les études précliniques ont pour but d'étudier l'innocuité et l'efficacité du produit chez l'animal de destination et sont exigées pour établir l'activité pharmacologique, les propriétés pharmacocinétiques, la dose et la fréquence, la résistance (le cas échéant) et la tolérance du produit chez l'animal de destination.

IIIa.4A1. **Pharmacologie**

IIIa.4A1.1. **Pharmacodynamique**

- 1) Les effets pharmacodynamiques de la ou des substances actives incluses dans le médicament vétérinaire doivent être caractérisés.
- 2) Il convient de décrire de façon adéquate le mode d'action et les effets pharmacologiques qui sont à la base des applications pratiques préconisées, y compris les effets secondaires (le cas échéant). En général, il convient d'étudier les effets sur les principales fonctions organiques. Les résultats doivent être exprimés sous forme quantitative (à l'aide, par exemple, de courbes dose-effet, temps-effet, ou autres) et, autant que possible, en comparaison avec un produit dont l'activité est bien connue. Si une substance active est présentée comme ayant une activité supérieure, la différence doit être démontrée et statistiquement significative.
- 3) Il est nécessaire d'examiner toute incidence éventuelle des autres caractéristiques des produits (telles que la voie d'administration ou la formulation) sur l'activité pharmacologique de la substance active.
- 4) Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité, et leur validité doit être démontrée. Les données expérimentales sont présentées d'une manière claire et le résultat des éventuelles comparaisons statistiques doit être présenté.
- 5) Sauf justification appropriée, toute modification quantitative des effets dus à une administration répétée doit également être étudiée.

IIIa.4A1.2. **Pharmacocinétique**

- 1) Des données pharmacocinétiques fondamentales sur la substance active sont nécessaires dans le cadre de l'évaluation de la sécurité de l'animal de destination et de l'efficacité du médicament vétérinaire chez l'espèce de destination, en particulier s'il s'agit d'une nouvelle substance ou formulation.
- 2) Les objectifs des études pharmacocinétiques chez l'espèce animale de destination peuvent être classés selon leur appartenance à quatre principaux domaines:
 - a) la description des caractéristiques pharmacocinétiques fondamentales (à savoir, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion) de la substance active dans la formule;
 - b) l'étude de la relation entre le régime posologique, l'évolution de la concentration plasmatique et tissulaire dans le temps, et les effets pharmacologiques, thérapeutiques ou toxiques;
 - c) le cas échéant, la comparaison des paramètres pharmacocinétiques entre des espèces cibles différentes et la recherche de différences d'espèces éventuelles ayant une incidence sur l'innocuité chez l'animal de destination et l'efficacité du médicament vétérinaire;
 - d) le cas échéant, la comparaison de la biodisponibilité à l'appui du rapprochement des informations d'innocuité et d'efficacité entre différents produits, formes pharmaceutiques, dosages ou voies d'administration, ou la comparaison de l'incidence des changements dans la fabrication ou la composition, y compris les formulations pilote et finale.
- 3) Les études pharmacocinétiques chez l'animal de destination sont, par principe, nécessaires pour compléter les études pharmacodynamiques et contribuer à la détermination de régimes posologiques sûrs et efficaces (voie et site d'administration, dose, fréquence, nombre des administrations, etc.). Des études pharmacocinétiques additionnelles peuvent se révéler nécessaires pour déterminer des régimes posologiques en fonction de certains paramètres de la population.

- 4) Lorsque des études pharmacocinétiques ont été soumises dans le cadre de la troisième partie du dossier, il convient d'y faire référence.
- 5) Pour les associations fixes, voir section IV.

IIIa.4A2. **Développement d'une résistance et risque associé chez l'animal**

- 1) Pour les médicaments vétérinaires biologiques pertinents (par exemple, les substances ayant une activité antimicrobienne et antiparasitaire), il convient de fournir des informations sur la résistance courante (le cas échéant) et sur l'apparition éventuelle d'une résistance d'importance clinique pour l'indication revendiquée chez les animaux de destination. Si possible, des informations sur le ou les mécanismes de résistance, la base génétique moléculaire de la résistance, et le taux de transfert des déterminants de résistance sont présentées. S'il y a lieu, des informations sur la corésistance et sur la résistance croisée sont présentées. Il incombe au demandeur de proposer des mesures visant à limiter le développement d'une résistance lié à l'utilisation prévue du médicament vétérinaire chez les organismes présentant un intérêt clinique.
- 2) La résistance jouant un rôle dans les risques pour l'homme doit être traitée dans la troisième partie du dossier. Le cas échéant, des références croisées doivent être faites aux données figurant dans la troisième partie du dossier.

IIIa.4A3. **Détermination de la dose et confirmation**

- 1) Il convient de fournir des données appropriées pour justifier la dose, la fréquence, la durée de traitement et l'éventuel intervalle de retraitement préconisés.
- 2) Pour les études menées dans des conditions de terrain, il convient de fournir les informations pertinentes décrites lors des études cliniques.

IIIa.4A4. **Tolérance chez l'animal de destination**

- 1) Il convient d'étudier la tolérance locale et systémique du médicament vétérinaire chez l'animal de destination. Les études d'innocuité chez l'animal de destination ont pour objet de caractériser les signes d'intolérance et d'établir une marge de sécurité adéquate en utilisant la ou les voies d'administration préconisées. Il est possible d'y parvenir en augmentant la dose et/ou la durée du traitement.
- 2) Le ou les rapports d'études doivent comprendre des informations détaillées sur l'ensemble des effets pharmacologiques attendus et des effets indésirables. Les études d'innocuité chez l'animal de destination sont menées conformément aux lignes directrices de la VICH et aux lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence. D'autres études précliniques et cliniques ainsi que des informations pertinentes extraites de la littérature publiée peuvent aussi fournir des informations sur l'innocuité chez les espèces cibles.

IIIa.4B. **Essais cliniques**

IIIa.4B1. **Principes généraux**

- 1) Les essais cliniques doivent être conçus, effectués et communiqués en tenant compte des lignes directrices de la VICH et des lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence. Les données issues d'essais cliniques menés en dehors de l'Union peuvent être prises en considération pour l'évaluation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché uniquement, si ces données sont suffisamment représentatives de la situation dans l'Union.
- 2) Les données expérimentales telles que les essais prospectifs/pilotes, ou les résultats de démarches non expérimentales doivent être confirmés par des données obtenues dans des conditions de terrain normales, sauf justification contraire.
- 3) Les essais cliniques ont pour finalité d'examiner, dans des conditions de terrain, l'innocuité et l'efficacité d'un médicament vétérinaire chez l'animal de destination dans des conditions normales d'élevage et/ou dans le cadre de bonnes pratiques vétérinaires. Ils doivent démontrer l'effet du médicament vétérinaire après administration à l'espèce cible prévue suivant le régime posologique et la ou les voies d'administration préconisés. La conception de l'essai doit viser à corroborer les indications et à prendre en considération les contre-indications éventuelles en fonction de l'espèce, de l'âge, de la race et du sexe, des modalités d'utilisation du médicament vétérinaire ainsi que de ses effets indésirables éventuels.
- 4) Tous les essais cliniques vétérinaires doivent être réalisés conformément à un protocole d'essai détaillé. Pour les formulations destinées à être utilisées dans des essais cliniques vétérinaires dans l'Union, la mention «pour essai clinique vétérinaire uniquement» doit figurer bien en évidence et de façon indélébile sur l'étiquette.

- 5) Sauf justification contraire, les essais cliniques doivent être conduits en utilisant des animaux témoins (essais cliniques contrôlés). Les données d'efficacité obtenues avec le nouveau produit doivent être comparées avec celles concernant les espèces animales de destination ayant reçu un médicament vétérinaire autorisé dans l'Union qui a démontré un niveau acceptable d'efficacité et a été homologué pour les indications d'utilisation proposées chez les mêmes espèces animales de destination, ou un placebo, ou n'ayant été soumises à aucun traitement. Tous les résultats obtenus, qu'ils soient positifs ou négatifs, doivent être indiqués.
- 6) Sauf justification contraire, les principes statistiques établis conformément aux lignes directrices publiées par l'Agence doivent être utilisés dans la conception du protocole ainsi que dans l'analyse et l'évaluation des essais cliniques.

IIIa.4B2. **Documentation**

Il y a lieu d'inclure dans le dossier sur l'efficacité tous les documents relatifs aux essais précliniques et cliniques, qu'ils soient favorables ou défavorables au médicament vétérinaire, afin de permettre une évaluation globale objective du rapport bénéfices/risques du produit.

IIIa.4B2.1. **Résultats des études précliniques**

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

- a) des essais démontrant l'activité pharmacologique;
- b) des essais démontrant les mécanismes pharmacodynamiques responsables de l'effet thérapeutique;
- c) des essais démontrant le principal profil pharmacocinétique;
- d) des essais démontrant l'innocuité chez l'animal de destination;
- e) des essais visant à déterminer et à confirmer la dose (y compris la fréquence, la durée de traitement et l'éventuel intervalle de retraitement);
- f) des essais et des recherches concernant la résistance, s'il y a lieu.

Si des résultats inattendus apparaissent au cours des essais, ces résultats doivent être suffisamment détaillés. En outre, tous les rapports d'études précliniques doivent comprendre les renseignements suivants:

- a) un résumé;
- b) un protocole d'étude;
- c) une description détaillée des objectifs, de la conception et de la mise en œuvre qui inclut les méthodes, les appareils et le matériel utilisés en précisant l'espèce, l'âge, le poids, le sexe, le nombre, la race ou la souche des animaux, l'identification des animaux, la dose et la voie d'administration ainsi que le schéma d'administration;
- d) une analyse statistique des résultats;
- e) un examen objectif des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'efficacité et à l'innocuité du médicament vétérinaire chez l'animal de destination.

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

IIIa.4B2.2. **Résultats des essais cliniques**

Tous les renseignements doivent être fournis par chacun des expérimentateurs au moyen de fiches d'observations cliniques, individuelles pour les traitements individuels et collectives pour les traitements collectifs.

Le titulaire de l'autorisation de 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.

Pour chaque essai clinique, les observations cliniques doivent être résumées en récapitulant les essais et leurs résultats et en indiquant notamment:

- a) le nombre d'animaux témoins et 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:
 - i) n'ont reçu aucun traitement,
 - ii) ont reçu un placebo,
 - iii) ont reçu un autre médicament vétérinaire autorisé dans l'Union qui a démontré un niveau acceptable d'efficacité et a été homologué pour l'indication ou les indications proposées en vue d'une utilisation chez le même animal de destination, ou
 - iv) ont reçu la substance active étudiée dans une formulation différente ou par une voie différente;
- d) la fréquence des effets indésirables constatés;
- e) les observations concernant l'incidence sur la performance des animaux, le cas échéant;
- 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 évaluation statistique des résultats.

L'expérimentateur principal doit dégager des conclusions générales sur l'efficacité et l'innocuité du médicament vétérinaire chez l'animal de destination dans les conditions d'utilisation envisagées, et fournir en particulier toute information sur les indications et contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, sur les interactions constatées avec d'autres médicaments vétérinaires ou additifs alimentaires, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques de surdosage, lorsqu'ils ont été observés.

SECTION IIIb

EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES IMMUNOLOGIQUES

Les exigences suivantes s'appliquent aux médicaments vétérinaires immunologiques tels que définis à l'article 4, paragraphe 5, sauf disposition contraire figurant à la section IV.

IIIb.1. Première partie: résumé du dossier

Voir section I.

IIIb.2. Deuxième partie: documentation sur la qualité (informations physico-chimiques, biologiques et microbiologiques)

IIIb.2.A. Description du produit

IIIb.2A1. Composition qualitative et quantitative

- 1) Par «composition qualitative» de tous les composants du médicament vétérinaire immunologique, il faut entendre la désignation ou la description:
 - a) de la ou des substances actives;
 - b) des composants des adjuvants;
 - c) du ou des composants des autres excipients, quelle que soit leur nature ou la quantité mise en œuvre, y compris les conservateurs, stabilisants, colorants, correcteurs du goût, aromatisants, marqueurs, etc.;
 - d) des solvants de reconstitution.
- 2) Ces données du point 1) sont complétées par tout renseignement utile sur le conditionnement primaire et, éventuellement, l'emballage extérieur ainsi que, le cas échéant, sur son mode de fermeture et les dispositifs avec lesquels le médicament vétérinaire immunologique sera utilisé ou administré et qui seront fournis avec le médicament. Si le dispositif n'est pas délivré avec le médicament vétérinaire immunologique, il y a lieu de fournir des informations pertinentes sur ce dispositif, lorsque cela s'avère nécessaire pour l'évaluation du produit.
- 3) Par «termes usuels» destinés à désigner les composants des médicaments vétérinaires immunologiques, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres dispositions prévues à l'article 8:

- a) pour les produits figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée nationale de l'un des États membres, la dénomination principale retenue par la monographie concernée, obligatoire pour toutes les substances de ce type, avec référence à ladite pharmacopée;
 - b) pour les autres produits, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé 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 l'indication de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles;
 - c) pour les matières colorantes, la désignation par le numéro «E» qui leur est affecté par la directive 2009/35/CE.
- 4) Pour donner la «composition quantitative» des substances actives du médicament vétérinaire immunologique, il faut indiquer, si possible, le nombre d'organismes, le contenu protéique spécifique, la masse, le nombre d'unités internationales (UI) ou d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de volume, de chaque substance active et, en ce qui concerne l'adjuvant et les composants des excipients, la masse ou le volume de chacun d'eux, en tenant compte des détails figurant à la partie IIb.2B.
 - 5) Lorsqu'une unité internationale d'activité biologique a été définie, il convient de l'utiliser.
 - 6) 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 la quantité déterminée par titrage ou essai d'activité du produit final.
 - 7) La composition doit être donnée en quantités minimales et, le cas échéant, en quantités maximales.

IIIb.2A2. Développement du produit

- 1) Une explication doit être fournie concernant, entre autres:
 - a) le choix de la composition et le choix des composants, en particulier par rapport à leurs fonctions prévues et à leurs concentrations respectives;
 - b) l'inclusion d'un conservateur dans la composition;
 - c) le conditionnement primaire et le caractère adéquat du récipient et de son système de fermeture utilisés pour conserver et utiliser le produit fini. Une étude sur l'interaction du produit fini et de l'emballage primaire est présentée dans tous les cas où un risque de cet ordre peut être envisagé, notamment lorsqu'il s'agit de préparations injectables;
 - d) l'éventuel conditionnement supplémentaire et l'emballage extérieur, le cas échéant;
 - e) les tailles d'emballage proposées en relation avec la voie d'administration proposée, la posologie et les espèces cibles;
 - f) les éventuels surdosages dans la formulation afin de garantir l'activité minimale/la teneur minimale en antigène à l'issue de la durée de conservation, accompagnés d'une justification;
 - g) la sélection du procédé de fabrication de la substance active et du produit fini;
 - h) les différences entre le ou les procédés de fabrication utilisés pour produire les lots utilisés dans les essais cliniques et le procédé décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché;
 - i) lorsqu'un test compagnon (par exemple un test diagnostique) est recommandé avec le produit fini, des informations pertinentes concernant ce test sont fournies.
- 2) Cette explication est étayée par des données scientifiques relatives au développement du produit.

IIIb.2B. Description du mode de fabrication

- 1) La description du mode de fabrication jointe à la demande d'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 8, est énoncée de façon à donner une description satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre, y compris l'indication des étapes essentielles du processus de production.
- 2) La description du procédé de fabrication comprend au minimum:
 - a) la mention des diverses étapes de la fabrication (y compris la production de l'antigène et les procédures de purification) accompagnée d'un graphique opérationnel permettant d'apprécier la reproductibilité de la méthode de fabrication et les risques d'effets indésirables associés au produit fini, tels qu'une contamination microbiologique;
 - b) en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité et de constance de tous les lots de produit fini. Des informations sur la manière dont un lot est défini et sur la ou les tailles de lots commerciaux proposées doivent être fournies;
 - c) une énumération de toutes les substances utilisées aux diverses étapes, y compris celles qui ne peuvent être retrouvées au cours de la fabrication;
 - d) une description détaillée de la réalisation du mélange, avec indication quantitative de tous les produits utilisés, y compris un exemple de lot de production représentatif;
 - e) une liste des contrôles en cours de fabrication, y compris l'étape de la fabrication à laquelle ils sont effectués;
 - f) pour les médicaments stériles, lorsque des conditions de stérilisation ne correspondant pas à la pharmacopée sont utilisées, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou les procédés de stérilisation mis en œuvre.
- 3) La validation de l'ensemble des méthodes de contrôle utilisées au cours de la fabrication doit être décrite et documentée, et les résultats doivent être fournis, sauf justification contraire. La validation des étapes clés ainsi que de l'ensemble du processus de production doit être démontrée, et les résultats obtenus sur trois lots consécutifs produits à l'aide de la méthode décrite doivent être fournis.

IIIb.2C. Production et contrôle des matières premières

- 1) Pour l'application de la présente partie, il faut entendre par «matières premières» tous les composants utilisés dans la production du médicament vétérinaire immunologique.
- 2) Les systèmes adjuvants prêts à l'emploi disponibles dans le commerce désignés par une marque ainsi que les milieux de culture utilisés pour la production de la substance active et consistant en plusieurs composants sont considérés comme une seule matière première. Néanmoins, il y a lieu de présenter la composition qualitative et quantitative dans la mesure où les autorités estiment que ces informations sont pertinentes pour déterminer la qualité du produit fini et les risques qui pourraient en résulter.
- 3) En cas d'utilisation de matières d'origine animale pour la préparation de ces milieux de culture ou systèmes adjuvants, il convient d'indiquer l'espèce animale et le tissu utilisés, et la conformité avec les monographies pertinentes, y compris les monographies générales et les chapitres généraux, de la Pharmacopée européenne doit être démontrée.
- 4) Il appartient au demandeur de fournir une documentation démontrant que les matières premières, y compris le matériel souche, les banques cellulaires, les lots de sérum et les autres matières d'origine animale jouant un rôle dans la transmission des EST et la fabrication du médicament vétérinaire respectent les exigences de la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire, ainsi que les exigences de la monographie correspondante de la Pharmacopée européenne. Les certificats de conformité délivrés par la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé, assortis d'un renvoi à la monographie concernée de la Pharmacopée européenne, peuvent être utilisés pour prouver la conformité.
- 5) Le dossier comprend les spécifications, les informations concernant les essais à mener pour le contrôle de la qualité de l'ensemble des lots de matière première et les résultats obtenus sur un lot pour la totalité des composants utilisés, et il est présenté conformément aux exigences de la présente partie.

- 6) En vue de prouver que les matières premières sont conformes à la spécification définie, il y a lieu de présenter des certificats d'analyse.
- 7) Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences de la directive 2009/35/CE.
- 8) L'utilisation d'antibiotiques au cours de la production et l'inclusion de conservateurs dans la composition du produit fini doivent être justifiées conformes à la Pharmacopée européenne.
- 9) Pour les excipients nouveaux, à savoir l'excipient ou les excipients utilisés pour la première fois dans l'Union dans un médicament vétérinaire ou suivant une nouvelle voie d'administration, il y a lieu de fournir les détails complets de la fabrication, de la caractérisation et des contrôles, en les accompagnant de références aux données d'innocuité cliniques et non cliniques. Pour les matières colorantes, les déclarations de conformité mentionnées à la partie II.2C2, points 3) et 4), sont jugées suffisantes.

IIIb.2C1. **Matières premières inscrites dans les pharmacopées**

- 1) Les monographies de la Pharmacopée européenne s'imposent pour toutes les matières premières y figurant, sauf justification appropriée.
- 2) Pour les autres substances, chaque État membre peut imposer, pour les fabrications exécutées sur son territoire, le respect de sa pharmacopée nationale.
- 3) La description des méthodes d'analyse peut être remplacée par la référence détaillée à la pharmacopée en question.
- 4) 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 convient de fournir la preuve que les matières premières répondent aux exigences de qualité de cette pharmacopée.
- 5) Au cas où une spécification, ou d'autres dispositions, d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou de la pharmacopée d'un État membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, les autorités compétentes peuvent exiger du demandeur de l'autorisation de mise sur le marché des spécifications plus appropriées. Les autorités responsables de la pharmacopée en question doivent être informées de l'insuffisance alléguée.

IIIb.2C2. **Matières premières non inscrites dans une pharmacopée**

IIIb.2C2.1. **Matières premières d'origine biologique**

- 1) Ces produits doivent faire l'objet d'une monographie.
- 2) Chaque fois que possible, la production de vaccins doit reposer sur un système de lot de semences et sur des banques cellulaires établies. Pour la production de médicaments vétérinaires immunologiques consistant en des sérums, l'origine, l'état de santé général et l'état immunologique des animaux producteurs doivent être indiqués et des mélanges définis de matières premières doivent être utilisés.
- 3) L'origine, notamment la région géographique, et l'historique des matières premières doivent être décrits et documentés.
- 4) 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 réplicon, régulateur(s) du promoteur et autres éléments intervenant dans la régulation], le contrôle de la séquence d'ADN ou d'ARN 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 des gènes exprimés, le nombre de copies et la stabilité génétique.
- 5) Lorsqu'il s'agit d'un médicament vétérinaire contenant des organismes génétiquement modifiés (OGM) ou consistant en de tels organismes, le volet de la demande consacré à la qualité doit également être accompagné des documents requis conformément à la directive 2001/18/CE.

- 6) Le matériel souche, notamment les banques cellulaires et le sérum brut destiné à la production d'antisérum, doit être soumis à des essais d'identification, et l'absence d'agents étrangers doit être démontrée conformément à la Pharmacopée européenne.
- 7) 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:
 - a) une description détaillée de l'origine des matières premières;
 - b) une description détaillée de toute opération de traitement, purification et inactivation mise en œuvre, accompagnée de données concernant la validation des procédés utilisés et les contrôles en cours de production;
 - c) une description détaillée de tous les essais de recherche de contamination effectués sur chaque lot de produit.
- 8) Si la présence d'agents étrangers est détectée ou soupçonnée, le matériel en question doit être écarté ou traité de manière à réduire le risque de présence au moyen d'un traitement validé. Si, après traitement, la présence de tels agents est détectée ou soupçonnée, le matériel en question doit n'être utilisé que lorsque le traitement ultérieur du produit assure leur élimination et/ou inactivation; l'élimination ou l'inactivation de ces agents étrangers devra être démontrée.
- 9) Si des banques cellulaires sont utilisées, il faut démontrer que les caractéristiques cellulaires n'ont subi aucune altération, jusqu'au plus grand nombre de passages utilisés pour la production.
- 10) Pour les vaccins vivants atténués, il convient de confirmer la stabilité des caractéristiques d'atténuation de la semence. À moins qu'une caractéristique spécifique ne soit associée à l'atténuation (par exemple marqueur génétique ou une stabilité thermique), cela est généralement confirmé par l'absence de réversion vers la virulence chez l'espèce animale de destination.
- 11) Des échantillons de la matière première biologique ou des réactifs doivent, s'il y a lieu, être fournis aux autorités compétentes pour leur permettre de faire pratiquer des essais de contrôle.

IIIb.2C2.2. **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:

- a) la dénomination de la matière première, répondant aux prescriptions de la section IIIb.2A1, point 3), est complétée par les synonymes, soit commerciaux, soit scientifiques;
- b) la description de la matière première conforme à celle qui est retenue pour la rédaction d'un article de la Pharmacopée européenne;
- c) la fonction de la matière première;
- d) les méthodes d'identification;
- e) toute précaution particulière qu'il pourrait être nécessaire de prendre pour conserver la matière première et, au besoin, les délais de conservation.

IIIb.2D. **Contrôles en cours de fabrication**

- 1) Le dossier comprend des renseignements relatifs aux contrôles effectués lors des étapes intermédiaires de la fabrication, en vue de s'assurer de l'uniformité de la fabrication et du produit fini. Des spécifications sont établies pour chaque contrôle et les méthodes d'analyse sont décrites. Sauf justification contraire, la validation des contrôles des paramètres jugés critiques pour le procédé de fabrication doit être fournie.
- 2) Pour les vaccins inactivés ou détoxifiés, l'inactivation et la détoxification doivent être contrôlées au cours de chaque opération de production, aussi rapidement que possible après la fin du procédé d'inactivation ou de détoxification et après la neutralisation le cas échéant, mais avant l'étape suivante de production.
- 3) Conformément aux dispositions de la directive 2010/63/UE et à la convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, les essais sont effectués de façon à utiliser le nombre minimal d'animaux et à causer le moins de dommages durables, de douleurs, de souffrances et d'angoisse. Si possible, un essai alternatif in vitro est utilisé lorsque cela permet de remplacer ou de réduire le recours à des animaux ou de réduire la souffrance animale.

IIIb.2E. Contrôles du produit fini

- 1) Pour tous les contrôles, les méthodes d'analyses du produit fini doivent être décrites d'une manière suffisamment détaillée pour l'évaluation de la qualité.
- 2) Lorsqu'il existe des monographies appropriées, si les méthodes et les limites d'essai ne sont pas celles qui figurent dans la Pharmacopée européenne ni, à défaut, dans la pharmacopée de l'un des États membres, 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 des essais effectués sur le vaccin final en vrac, plutôt que sur le ou les lots préparés à partir de celui-ci s'il y a lieu. Les limites à la libération doivent être indiquées et justifiées. La validation des contrôles qui sont réalisés sur le produit fini doit être fournie.
- 3) Des informations sur l'établissement et le remplacement du matériau de référence doivent être fournies. Si plusieurs normes de référence ont été utilisées, un historique de qualification décrivant la manière dont la relation entre les différentes normes a été maintenue doit être fourni.
- 4) Le cas échéant, les références chimiques et biologiques de la Pharmacopée européenne doivent être utilisées. Si d'autres préparations et normes de référence sont utilisées, elles sont identifiées et décrites en détail.
- 5) Conformément aux dispositions de la directive 2010/63/UE et à la convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, les essais sont effectués de façon à utiliser le nombre minimal d'animaux et à causer le moins de dommages durables, de douleurs, de souffrances et d'angoisse. Si possible, un essai alternatif *in vitro* est utilisé lorsque cela permet de remplacer ou de réduire le recours à des animaux ou de réduire la souffrance animale.
- 6) **Caractéristiques générales du produit fini**
Les contrôles des caractéristiques générales portent, chaque fois que cela est possible, sur l'apparence et sur les essais physiques ou chimiques, tels que la conductivité, le pH, la viscosité, etc. Pour chacune de ces caractéristiques, des spécifications assorties de limites d'acceptation appropriées doivent être définies par le demandeur.
- 7) **Identification de la ou des substances actives**
À chaque fois que cela est nécessaire, un essai d'identification spécifique doit être effectué. Le cas échéant, l'essai d'identification peut être combiné avec le contrôle du titre ou de la teneur des lots.
- 8) **Titre ou teneur des lots**
Il y a lieu de procéder à la quantification de la substance active dans chacun des lots, afin de démontrer que leur teneur ou leur titre permet de garantir leur innocuité et leur efficacité.
- 9) **Identification et dosage des adjuvants**
La quantité, la nature et les composants de l'adjuvant dans le produit fini doivent être vérifiés, sauf justification contraire.
- 10) **Identification et dosage des composants de l'excipient**
Pour autant que cela soit nécessaire, les composants de l'excipient font, au minimum, l'objet d'une identification.
Les conservateurs doivent obligatoirement faire l'objet d'un essai limite inférieur et supérieur. Tout autre composant de l'excipient susceptible de provoquer une réaction indésirable est obligatoirement soumis à un essai limite supérieur.
- 11) **Essais de stérilité et de pureté**
L'absence d'agents étrangers (bactéries, mycoplasmes, champignons et endotoxines bactériennes, le cas échéant) doit être démontrée conformément à la Pharmacopée européenne pour les produits administrés par voie parentérale. Pour les produits non liquides administrés par voie non-parentérale, moyennant une justification adéquate, la conformité avec une limite maximale de biocharge peut être acceptée en lieu et place d'un essai de stérilité.

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 vétérinaire immunologique, la méthode et les conditions de fabrication. Il y a lieu de suivre une approche fondée sur les risques afin de démontrer l'absence d'agents étrangers, tels que décrits dans la Pharmacopée européenne.

12) Humidité résiduelle

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

13) Volume de remplissage

Il convient d'effectuer les essais adéquats en vue de démontrer le volume de remplissage correct.

IIIb.2F. **Constance entre les lots**

Afin de garantir une qualité constante du produit d'un lot à l'autre et de prouver la conformité avec les spécifications, il convient de fournir un protocole complet portant sur trois lots consécutifs représentatifs de la production de routine et indiquant les résultats de l'ensemble des essais effectués au cours de la production et sur le produit fini. Les données de constance concernant des associations médicamenteuses peuvent être utilisées pour les produits dérivés contenant un ou plusieurs composants identiques.

IIIb.2G. **Essais de stabilité**

1) Les essais de stabilité couvrent la stabilité de la substance active et du produit fini, y compris le ou les solvants s'il y a lieu.

2) Il y a lieu de décrire les essais entrepris pour corroborer la durée de conservation, les conditions de conservation recommandées et les spécifications à la fin de la durée de conservation proposée pour la substance active et le produit fini. Ces essais doivent toujours être des études en temps réel.

Si les produits intermédiaires obtenus aux différents stades du processus de fabrication sont conservés, les conditions et la durée de conservation prévues doivent être adéquatement justifiées sur la base des données de stabilité disponibles.

3) Les essais de stabilité sur le produit fini doivent porter sur au moins trois lots représentatifs produits selon le procédé décrit ainsi que sur des produits conservés dans le ou les récipients finals; ces essais comportent des essais de stabilité biologique et physico-chimique réalisés à intervalles réguliers sur le produit fini jusqu'à trois mois après la fin revendiquée de la durée de conservation.

4) Les conclusions doivent contenir les résultats des analyses justifiant la durée de conservation proposée dans toutes les conditions de conservation proposées. Les résultats obtenus lors de l'étude de stabilité doivent être pris en considération au moment de définir les spécifications appropriées de la formulation et de la libération pour garantir la conformité du produit avec la durée de conservation revendiquée.

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

6) Lorsqu'un produit fini doit être reconstitué avant administration ou est administré (dilué) dans de l'eau potable, il convient de préciser la durée de conservation proposée pour le produit reconstitué conformément au mode d'emploi préconisé. Il convient de présenter des données à l'appui de la durée de conservation proposée pour le produit reconstitué.

7) Les données de stabilité concernant des associations médicamenteuses peuvent être utilisées, moyennant une justification adéquate, pour les produits dérivés contenant un ou plusieurs composants identiques.

8) Pour les récipients contenant plusieurs doses, la durée de conservation du produit après un premier prélèvement ou une première ouverture doit être justifiée, le cas échéant, par des données de stabilité, et des spécifications concernant la durée de conservation en cours d'utilisation doivent être définies.

9) L'efficacité de tout système de conservation doit être démontrée.

10) Des informations sur l'efficacité des conservateurs présents dans d'autres médicaments vétérinaires immunologiques similaires produits par le même fabricant peuvent suffire.

- 11) Si des substances actives sont conservées, les conditions et la durée de conservation prévues doivent être définies sur la base des données de stabilité. Ces données peuvent être obtenues en testant les substances actives elles-mêmes ou au moyen d'essais appropriés sur le produit fini.

IIIb.2H. **Autres informations**

Les informations relatives à la qualité du médicament vétérinaire immunologique non couvertes par la présente section peuvent être incluses dans le dossier.

IIIb.3. **Troisième partie: documentation sur l'innocuité (essais d'innocuité et études des résidus)**

IIIb.3A. **Exigences générales**

- 1) La documentation sur l'innocuité doit permettre d'évaluer:
 - a) l'innocuité du médicament vétérinaire immunologique lorsqu'il est administré aux espèces cibles et les éventuels effets indésirables susceptibles de se produire dans les conditions d'emploi prévues; ces effets indésirables doivent être appréciés par rapport aux bénéfices potentiels du médicament;
 - b) les éventuels effets nocifs pour l'homme des résidus du médicament vétérinaire ou de la substance dans les denrées alimentaires obtenues à partir des animaux traités;
 - c) les dangers pour l'homme qui peuvent éventuellement être associés à une exposition au médicament vétérinaire, par exemple au moment de l'administration à l'animal;
 - d) les risques éventuels auxquels l'emploi du médicament vétérinaire expose l'environnement.
- 2) Des études précliniques doivent être réalisées conformément aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL).

Les études non conformes aux BPL peuvent être acceptées pour les études portant sur les espèces auxquelles le médicament n'est pas destiné ainsi que pour les études d'évaluation des propriétés immunologiques, biologiques ou génétiques des souches vaccinales, dans des conditions adéquatement contrôlées. Les autres écarts doivent être justifiés.
- 3) Tous les essais d'innocuité doivent être effectués conformément à un protocole détaillé, qui a fait l'objet d'une réflexion approfondie. Ce protocole doit être consigné par écrit avant le début de l'essai. Le bien-être des animaux soumis aux essais doit faire l'objet d'un contrôle vétérinaire et doit être pris en compte dans l'élaboration de tout protocole expérimental ainsi que pendant toute la conduite des essais.
- 4) Des procédures écrites, établies au préalable et appliquées d'une manière systématique à l'organisation et à la conduite des essais, à la collecte des données ainsi qu'à la documentation et à la vérification des essais d'innocuité, sont exigées.
- 5) Les essais cliniques (essais sur le terrain) doivent être menés conformément aux principes établis des bonnes pratiques cliniques (BPC). Les écarts doivent être justifiés.
- 6) Les études d'innocuité doivent être conformes aux exigences applicables de la Pharmacopée européenne. Les écarts doivent être justifiés.
- 7) Les études d'innocuité doivent être pratiquées sur l'espèce de destination. La dose utilisée doit correspondre à la quantité de produit recommandée et le lot utilisé pour les essais d'innocuité doit être prélevé dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la deuxième partie de la demande d'autorisation.
- 8) Pour les essais en laboratoire décrits dans les sections B.1, B.2 et B.3, la dose de médicament vétérinaire doit contenir le titre maximal, la teneur maximale en antigène ou l'activité maximale. Si nécessaire, la concentration de l'antigène peut être adaptée pour obtenir la dose requise.
- 9) L'innocuité d'un médicament vétérinaire immunologique doit être prouvée pour chaque catégorie d'animaux de destination pour laquelle son utilisation est recommandée, pour chaque voie et chaque mode d'administration recommandés et en appliquant le calendrier d'administration préconisé. Le scénario le plus défavorable pour la voie et la méthode d'administration peut être utilisé si cela se justifie sur le plan scientifique.

- 10) En cas de médicaments vétérinaires immunologiques consistant en des organismes vivants, des exigences particulières figurent au point B.6.
- 11) Les renseignements et les documents qui doivent accompagner la demande d'autorisation de mise sur le marché doivent être présentés conformément aux exigences relatives aux études précliniques et aux essais cliniques décrites dans les sections IIIb.4B, point 4), et IIIb.4C, point 3).

IIIb.3B. **Études précliniques**

1) Innocuité de l'administration d'une dose

Le médicament vétérinaire immunologique doit être administré à la dose préconisée et par chacune des voies et chacun des modes d'administration recommandés à des animaux appartenant à chacune des espèces et chacune des catégories pertinentes (par exemple, âge minimal, animaux gravides, le cas échéant) auxquelles il est destiné.

Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou systémique sont recherchés quotidiennement jusqu'à ce qu'aucune réaction ne soit plus prévisible, mais en tout état de cause pendant 14 jours au moins après la dernière administration. Des observations minutieuses, tant à l'échelle macroscopique qu'à l'échelle 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, comme la température rectale et la mesure de performances, doivent être consignés.

Cette étude peut faire partie de l'étude par administration répétée requise au titre du point 3 ou être omise si les résultats de l'étude de surdose requise au titre du point 2 n'ont révélé aucun signe majeur de réaction locale ou systémique. En cas d'omission, les réactions systémiques ou locales observées dans l'étude de surdose doivent servir de base à la description de l'innocuité du produit dans le résumé des caractéristiques du produit.

2) Innocuité de l'administration d'une surdose

Seuls les médicaments vétérinaires immunologiques vivants doivent être soumis à des essais de surdose.

Une surdose de médicament vétérinaire immunologique, qui consiste normalement en dix doses, doit être administrée par chaque voie et selon chaque mode d'administration recommandés à des animaux appartenant aux catégories les plus sensibles des espèces cibles, à moins que le choix des voies les plus sensibles parmi plusieurs voies d'administration similaires ne se justifie. Pour les médicaments vétérinaires immunologiques administrés par injection, les doses ainsi que la ou les voies et le ou les modes d'administration doivent être choisis en fonction du volume maximal susceptible d'être administré sur une zone d'injection unique.

Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou systémique sont recherchés quotidiennement pendant 14 jours au moins après l'administration. D'autres critères, comme la température rectale et la mesure de performances, doivent être consignés.

Des observations minutieuses, tant à l'échelle macroscopique qu'à l'échelle microscopique, de la zone où a été effectuée l'injection doivent, le cas échéant, être effectuées après la mort de l'animal, si cela n'a pas été fait dans le cadre du point 1.

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

Pour les médicaments vétérinaires immunologiques devant être administrés à plusieurs reprises, dans le cadre d'un plan d'administration de base, une étude de l'administration répétée d'une dose est nécessaire pour mettre en évidence tout effet indésirable résultant d'une telle administration.

Les essais doivent être pratiqués sur les catégories les plus sensibles des espèces cibles (telles que certaines souches ou certains groupes d'âge) en utilisant la voie et le mode d'administration recommandés.

Le nombre d'administrations ne doit pas être inférieur au nombre maximal recommandé; pour les vaccins, ce nombre tient compte du nombre d'administrations nécessaires pour la vaccination primaire et la première revaccination.

L'intervalle entre les administrations peut être plus court que celui revendiqué dans le résumé des caractéristiques du produit. L'intervalle choisi doit être justifié en ce qui concerne les conditions d'emploi proposées.

Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou systémique sont recherchés quotidiennement pendant 14 jours au moins après la dernière administration. D'autres critères objectifs, comme la température rectale et la mesure de performances, doivent être consignés.

4) Étude de la fonction reproductrice

Une étude de la fonction reproductrice doit être envisagée lorsque le médicament vétérinaire immunologique est destiné à être employé sur des animaux gravides ou des oiseaux de ponte, et chaque fois que les données suggèrent que la matière première dont est issu le produit peut présenter un facteur de risque.

La fonction reproductrice doit être étudiée chez le mâle et chez la femelle gravide et non gravide en utilisant la dose préconisée ainsi que la voie et le mode d'administration les plus sensibles.

Pour les médicaments vétérinaires immunologiques dont l'utilisation est recommandée chez les animaux gravides, l'étude de la fonction reproductrice doit couvrir l'innocuité de l'administration pendant toute la période de gestation ou pendant la période spécifique, au cours de la période de gestation, pendant laquelle le produit est destiné à être employé.

La période d'observation doit être étendue à la parturition afin d'étudier les éventuels effets nocifs sur la descendance, y compris les effets tératogènes et abortifs.

Ces études peuvent faire partie des études d'innocuité décrites aux points 1, 2 et 3 ou des essais sur le terrain visés à la section IIIb.3C.

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

1) Diffusibilité de la souche vaccinale

La diffusibilité de la souche vaccinale 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 animales auxquelles le médicament n'est pas destiné, mais qui peuvent être sensibles à un vaccin vivant. Une évaluation du nombre de passages entre animaux susceptibles de se produire dans des conditions d'emploi normales ainsi que des conséquences potentielles doit être fournie.

2) Dissémination dans le corps de l'animal vacciné

La présence de l'organisme doit, selon le cas, être recherchée dans les fèces, l'urine, le lait, les œufs ainsi que dans les sécrétions nasales et orales, entre autres. En outre, des études peuvent être exigées sur la dissémination de la souche dans le corps de l'animal en insistant sur les endroits dans lesquels s'effectue préférentiellement la réplique de l'organisme en question. En ce qui concerne les vaccins vivants prévus pour lutter contre les zoonoses au sens de la directive 2003/99/CE du Parlement européen et du Conseil et destinés à des animaux producteurs d'aliments, ces études doivent tout particulièrement prendre en considération la persistance de l'organisme sur la zone d'injection.

3) Augmentation de la virulence

Il y a lieu d'étudier l'augmentation de la virulence ou la réversion vers l'état de virulence sur la semence primaire. Si la semence primaire n'est pas disponible en quantité suffisante, il convient d'étudier la semence utilisée pour la production à partir de laquelle le nombre de passages a été le plus faible. Le recours à un nombre de passages différent doit être justifié. La vaccination initiale doit être effectuée en choisissant la voie et le mode d'administration pour lesquels la probabilité d'une augmentation de la virulence indicative d'une réversion vers la virulence est la plus forte. Il y a lieu d'effectuer des passages successifs sur cinq groupes d'animaux de destination, à moins qu'un nombre de passages plus important ne se justifie ou que l'organisme ne disparaisse plus tôt des animaux soumis aux essais. Lorsque l'organisme n'a pas la capacité de se répliquer adéquatement, il convient de réaliser autant de passages que possible chez l'espèce cible.

4) Propriétés biologiques de la souche vaccinale

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

Pour les vaccins contenant un ou plusieurs organismes génétiquement modifiés, lorsque le produit d'un gène étranger est incorporé à la souche en tant que protéine structurelle, le risque d'altération du tropisme ou de la virulence de la souche doit être examiné et, si nécessaire, des essais spécifiques doivent être menés.

5) Recombinaison ou réarrangement génomique des souches

La probabilité qu'il se produise une recombinaison ou un réarrangement génomique avec des souches se trouvant sur le terrain ou avec d'autres souches doit être évaluée et les conséquences d'un tel événement doivent être examinées.

7) Sécurité de l'utilisateur

La présente section comprend un examen des effets observés dans les sections IIIb.3A et IIIb.3B et met ces effets en rapport avec le type et l'ampleur de l'exposition humaine au produit, en vue de la formulation d'avertissements appropriés à l'utilisateur et d'autres mesures de gestion des risques.

La sécurité de l'utilisateur est traitée conformément aux lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence.

8) Interactions

S'il existe une déclaration de compatibilité avec d'autres médicaments vétérinaires dans le résumé des caractéristiques du produit, il y a lieu d'examiner l'innocuité de l'association. Toute autre interaction connue avec des médicaments vétérinaires doit être décrite.

IIIb.3C. **Essais cliniques**

Sauf justification contraire, il convient de compléter les résultats des études précliniques par des données issues d'essais cliniques, en utilisant des lots représentatifs du procédé de fabrication décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. L'innocuité comme l'efficacité peuvent être étudiées au cours des mêmes essais cliniques.

IIIb.3D. **Évaluation des risques pour l'environnement**

1) Il convient de mener une évaluation des risques pour l'environnement afin d'apprécier les effets nocifs éventuels que l'utilisation du médicament vétérinaire pourrait avoir sur l'environnement et d'identifier les risques liés à ces effets. L'évaluation doit également rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.

2) Cette évaluation se déroule en deux étapes. La première étape de l'évaluation est obligatoire dans tous les cas. Il y a lieu de fournir les détails de l'évaluation conformément aux lignes directrices publiées par l'Agence. Il convient d'indiquer l'exposition éventuelle de l'environnement au produit et le niveau de risque associé à une telle exposition, en accordant une attention particulière aux aspects suivants:

- a) les espèces animales de destination et le mode d'utilisation proposé;
- b) la voie et le mode d'administration, notamment la possibilité que le produit passe directement dans des écosystèmes;
- c) l'excrétion ou la sécrétion éventuelle du produit et de ses substances actives dans l'environnement par les animaux traités ainsi que leur persistance dans ces excréments ou sécrétions;
- d) l'élimination des déchets ou des produits non utilisés.

3) Dans le cas de souches vaccinales vivantes susceptibles d'être zoonotiques, le risque pour l'homme doit être évalué.

4) Si les conclusions de la première étape font apparaître un risque pertinent potentiel pour l'environnement dû au produit, le demandeur doit procéder à la seconde étape, au cours de laquelle il évalue le ou les risques potentiels que le médicament vétérinaire pourrait présenter pour l'environnement. À chaque fois que cela est nécessaire, des recherches complémentaires doivent être effectuées sur l'incidence du produit (sol, eau, air, systèmes aquatiques, organismes auxquels le médicament n'est pas destiné).

5) Pour les vaccins à ADN, une préoccupation particulière en matière de sécurité est le risque potentiel de migration de l'ADN vers les tissus gonadiques et le transfert potentiel d'ADN aux cellules germinales des animaux mâles et femelles vaccinés et, partant, sa transmission potentielle à leur progéniture. Le demandeur évalue et examine le ou les risques potentiels que de tels médicaments vétérinaires immunologiques sont susceptibles de poser pour la santé humaine et pour l'environnement (y compris la faune et la flore). Si un ou plusieurs risques potentiels sont recensés, il y a lieu de mener des recherches sur l'incidence du vaccin en fonction de son utilisation chez les animaux de compagnie ou chez les animaux producteurs d'aliments afin d'apporter des informations à ce sujet.

IIIb.3E. Évaluation requise pour les médicaments vétérinaires contenant un organisme génétiquement modifié ou consistant en de tels organismes

- 1) Lorsqu'il s'agit de médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés (OGM) ou consistant en de tels organismes, la demande doit également être accompagnée des documents requis par l'article 2 et la partie C de la directive 2001/18/CE et par les lignes directrices spécifiques concernant les OGM.
- 2) Les effets indésirables potentiels sur la santé humaine et sur l'environnement, qui peuvent survenir à travers le transfert de gènes des OGM à d'autres organismes ou à la suite de modifications génétiques, doivent être correctement appréciés au cas par cas. L'objectif de cette évaluation des risques pour l'environnement est de déceler et d'évaluer les effets indésirables potentiels directs et indirects, immédiats ou différés, des OGM sur la santé humaine et sur l'environnement (y compris la faune et la flore). Elle doit être réalisée conformément aux principes de l'annexe II de la directive 2001/18/CE.

IIIb.3F. Étude des résidus à inclure dans les études précliniques

- 1) Il n'est généralement pas nécessaire d'étudier les résidus dans le cas des médicaments vétérinaires immunologiques.
- 2) Lorsque des antibiotiques, des adjuvants, des conservateurs ou tout autre excipient entrent dans la fabrication des médicaments vétérinaires immunologiques destinés aux animaux producteurs d'aliments et/ou sont inclus dans la formulation finale, il convient de tenir compte du fait qu'il est possible que le consommateur soit exposé à des résidus dans les denrées alimentaires dérivées des animaux traités, et de la conformité avec la législation relative aux LMR. Les implications en matière de sécurité pour le consommateur qui découlent de leur présence potentielle dans le produit fini doivent être abordées.
- 3) En ce qui concerne les vaccins vivants contre des zoonoses bien établies, outre les études de dissémination, la détermination de la présence d'organismes vaccinaux résiduels sur la zone d'injection peut être requise. Les effets de tels résidus doivent être étudiés s'il y a lieu.
- 4) Un temps d'attente doit être proposé, dont le bien-fondé doit être apprécié en relation avec toutes les études effectuées sur les résidus.

IIIb.4. *Quatrième partie: documentation sur l'efficacité [études précliniques et essai(s) clinique(s)]***IIIb.4A. Exigences générales**

- 1) Les exigences générales suivantes doivent être respectées:
 - a) les études d'efficacité doivent être conformes aux exigences générales de la Pharmacopée européenne. Les écarts doivent être justifiés;
 - b) le paramètre primaire sur lequel repose la détermination de l'efficacité doit être défini par l'expérimentateur au moment de la conception de l'étude et ne doit pas être modifié une fois l'étude terminée;
 - c) l'analyse statistique prévue doit être décrite en détail dans les protocoles d'étude;
 - d) le choix des antigènes ou des souches vaccinales doit être justifié par des données épizootiques;
 - e) les essais d'efficacité pratiqués en laboratoire doivent être des essais contrôlés, comportant des animaux témoins non traités, à moins que cela ne se justifie pas pour des raisons de bien-être animal et que l'efficacité puisse être démontrée autrement.
- 2) De manière générale, les études précliniques sont étayées par des essais réalisés dans des conditions de terrain.

Lorsque les études précliniques corroborent totalement les revendications contenues dans le résumé des caractéristiques du produit, les essais réalisés dans des conditions de terrain ne sont pas requis.

Sauf justification contraire, il convient de compléter les résultats des études précliniques par des données issues d'essais cliniques, en utilisant des lots représentatifs du procédé de fabrication décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. L'innocuité comme l'efficacité peuvent être étudiées au cours des mêmes essais cliniques.

- 3) Tous les essais doivent être suffisamment détaillés afin d'être correctement évalués par les autorités compétentes. La validité de l'ensemble des méthodes utilisées dans l'essai doit être démontrée.
- 4) Tous les résultats obtenus doivent être consignés, qu'ils soient favorables ou défavorables au demandeur:
 - a) l'efficacité d'un médicament vétérinaire immunologique doit être prouvée pour chaque catégorie d'animaux de destination pour laquelle son utilisation est recommandée, pour chaque voie et chaque mode d'administration recommandés et en appliquant le calendrier d'administration préconisé. Sauf justification contraire, le commencement et la durée de l'immunité doivent être établis et étayés par des essais;
 - b) le cas échéant, l'influence des anticorps naturels et des anticorps maternels sur l'efficacité d'un vaccin lorsqu'il est administré à des animaux à un âge auquel l'immunité maternelle est encore présente doit être appréciée d'une manière appropriée;
 - c) pour les médicaments vétérinaires immunologiques plurivalents et combinés, 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, il convient de prouver l'efficacité de l'association au moyen d'études appropriées. Toute interaction connue avec d'autres médicaments vétérinaires doit être décrite;
 - d) chaque fois qu'un médicament fait partie d'un plan de vaccination recommandé par le demandeur, il y a lieu de démontrer l'effet activateur ou amplificateur ou la contribution du médicament vétérinaire immunologique à l'efficacité du plan dans son ensemble;
 - e) la dose utilisée doit correspondre à la quantité de produit recommandée et le lot utilisé pour les essais d'efficacité doit être prélevé dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la deuxième partie de la demande d'autorisation;
 - f) 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;
 - g) en ce qui concerne les vaccins ayant pour but de distinguer les animaux vaccinés des animaux infectés (vaccins marqueurs), et pour lesquels les allégations d'efficacité s'appuient sur des tests diagnostiques in vitro, il y a lieu de fournir des données suffisantes sur ces tests pour permettre une appréciation adéquate des allégations liées aux propriétés des marqueurs.

IIIb.4B. **Études précliniques**

- 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 épreuve par provocation après administration du médicament vétérinaire immunologique dans les conditions d'utilisation préconisées. Dans la mesure du possible, les conditions dans lesquelles la provocation est réalisée doivent refléter les conditions d'infection naturelles. Il convient de fournir des précisions sur la souche utilisée pour la provocation et sur sa pertinence.
- 2) Pour les vaccins vivants, le produit utilisé pour les essais d'efficacité doit provenir d'un lot ou de lots contenant le titre minimal ou la teneur minimale. Pour les autres produits, il convient d'utiliser des produits provenant de lots contenant la teneur active ou l'activité minimale prévue à la fin de la période de validité, sauf justification contraire.
- 3) Si possible, le type de réaction immunitaire (à médiation cellulaire/humorale, locale/générale, classe d'immunoglobulines) induite par l'administration du médicament vétérinaire immunologique à l'animal de destination par la voie d'administration recommandée doit être indiqué et documenté.
- 4) Pour toute étude préclinique, il convient de présenter:
 - a) un résumé;
 - b) une déclaration de conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire relative aux études précliniques, s'il y a lieu;
 - c) le nom de l'organisme qui a réalisé l'étude;

- d) un protocole 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 schéma et les dates d'administration et une description des méthodes statistiques utilisées;
- e) pour les animaux témoins, il convient de préciser s'ils ont reçu un traitement placebo ou non;
- f) pour les animaux traités, le cas échéant, il convient de préciser s'ils ont reçu le médicament d'essai ou un autre médicament autorisé dans l'Union;
- g) tous les renseignements généraux ou individuels et les résultats obtenus (avec les moyennes et les écarts types), favorables et 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 individuelles doivent être présentées sous forme de tableau. À titre d'explication et d'exemple, les résultats peuvent être accompagnés de documents reproduisant les enregistrements, les microphotographies, etc.;
- h) la nature, la fréquence et la durée des effets indésirables observés;
- i) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
- j) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle est exigée par le programme d'essais, et la variance entre les données;
- k) l'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes;
- l) toutes précisions sur les médicaments vétérinaires (autres que celui étudié), dont l'administration a été nécessaire au cours de l'étude;
- m) toute autre observation et tout autre écart par rapport au protocole, ainsi que les incidences possibles sur les résultats;
- n) un examen objectif des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'innocuité et à l'efficacité du médicament.

IIIb.4C. **Essais cliniques**

- 1) Sauf justification contraire, il convient de compléter les résultats des études précliniques par des données issues d'essais sur le terrain, en utilisant des lots représentatifs du procédé de fabrication décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. L'innocuité comme l'efficacité doivent être étudiées au cours des mêmes essais sur le terrain.
- 2) Lorsque les études précliniques ne permettent pas de faire apparaître l'efficacité du produit, la seule conduite d'essais sur le terrain peut être acceptable.
- 3) Les renseignements concernant les essais sur le terrain doivent être suffisamment détaillés pour permettre de formuler un jugement objectif. Ils doivent comprendre les éléments suivants:
 - a) un résumé;
 - b) une déclaration de conformité avec les bonnes pratiques cliniques;
 - c) le nom, l'adresse, la fonction et les qualifications de l'expérimentateur responsable;
 - d) le lieu et la date du traitement effectué, un code d'identification pouvant être relié au nom et à l'adresse du propriétaire du ou des animaux;
 - e) un plan expérimental détaillé avec la description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de la voie et du mode d'administration, du plan et de la dose 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;
 - f) pour les animaux témoins, il convient de préciser s'ils ont reçu un traitement placebo, un produit concurrent, ou aucun traitement;
 - g) l'identification des animaux traités et témoins (collective ou individuelle, selon le cas) avec espèce, race ou souche, âge, poids, sexe et état physiologique;

- h) une brève description du mode d'élevage et d'alimentation, faisant état de la nature et de la quantité des additifs contenus dans les aliments pour animaux;
- i) 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;
- j) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle est exigée par le programme d'essais, et la variance entre les données;
- k) toutes les observations cliniques et les résultats des essais, 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 ainsi que la signification des divers écarts observés doivent être indiqués;
- l) les incidences sur les performances des animaux;
- m) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
- n) la nature, la fréquence et la durée des effets indésirables observés;
- o) l'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes;
- p) toutes précisions concernant les médicaments vétérinaires (autres que celui étudié), administrés soit préalablement, soit parallèlement au produit soumis à l'essai ou durant la période d'observation; une description détaillée de toute interaction observée;
- q) toute autre observation et tout autre écart par rapport au protocole, ainsi que les incidences possibles sur les résultats;
- r) un examen objectif des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'innocuité et à l'efficacité du médicament.

SECTION IV

EXIGENCES RELATIVES AUX DEMANDES SPÉCIFIQUES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

IV.1. Demandes relatives aux médicaments vétérinaires génériques

IV.1.1. Les demandes fondées sur l'article 18 (médicaments vétérinaires génériques) contiennent les données visées dans les première et deuxième parties de la section II de la présente annexe. Si nécessaire, une évaluation des risques pour l'environnement doit être incluse en application de l'article 18, paragraphe 7. En outre, le dossier doit contenir des données démontrant que le produit a la même composition qualitative et quantitative en substance(s) active(s) et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence, ainsi que des données montrant la bioéquivalence avec le médicament de référence ou donnant une explication des raisons pour lesquelles ces études n'ont pas été menées conformément aux lignes directrices établies. Toutes les formes pharmaceutiques orales à libération immédiate doivent être considérées comme une même forme pharmaceutique.

Pour les médicaments vétérinaires biologiques (y compris immunologiques), l'approche générique type n'est en principe pas jugée appropriée, et une approche hybride doit être suivie (voir partie IV.2).

IV.1.2. En ce qui concerne les médicaments vétérinaires génériques, les rapports critiques d'expert relatifs à l'innocuité et à l'efficacité doivent être spécifiquement axés sur les éléments suivants:

- a) les motifs pour invoquer la bioéquivalence;
- b) un résumé des impuretés présentes dans des lots de la ou des substances actives et des impuretés du médicament fini (et le cas échéant les produits de décomposition se formant en cours de stockage), ainsi qu'une évaluation de ces impuretés;
- c) une évaluation des études de bioéquivalence ou d'autres informations susceptibles de corroborer l'allégation de bioéquivalence conformément aux lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence;
- d) toute donnée supplémentaire permettant de démontrer l'équivalence des propriétés d'innocuité et d'efficacité de différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée;

- e) une étude de l'évaluation des risques pour la sécurité de l'utilisateur axée sur les différences entre les médicaments vétérinaires génériques et de référence (par exemple, la composition en excipients);
- f) une étude de l'évaluation des risques pour l'environnement, s'il y a lieu.

IV.1.3. Pour les médicaments vétérinaires génériques contenant une substance antimicrobienne, il convient de fournir des informations sur le niveau de résistance, déterminé à partir de données bibliographiques.

IV.1.4. Pour les médicaments vétérinaires génériques contenant une substance antiparasitaire, il convient de fournir des informations sur le niveau de résistance, déterminé à partir de données bibliographiques.

IV.1.5. Pour les médicaments vétérinaires génériques destinés à être administrés par voie intramusculaire, sous-cutanée ou transdermique, il convient de fournir les données complémentaires suivantes:

- a) la preuve de l'équivalence ou non de la déplétion des résidus à partir du site d'administration, qui peut être rapportée par des études appropriées;
- b) la preuve de la tolérance de l'animal de destination au site d'administration, qui peut être rapportée par des études appropriées.

IV.2. **Demandes relatives aux médicaments vétérinaires hybrides**

IV.2.1. Les demandes fondées sur l'article 19 (médicaments vétérinaires hybrides) concernent des médicaments vétérinaires qui sont analogues à un médicament vétérinaire de référence mais qui ne remplissent pas les conditions prévues dans la définition du médicament vétérinaire générique.

IV.2.2. Pour ces demandes, les informations suivantes doivent être fournies:

- a) toutes les données visées dans les première et deuxième parties des sections II ou III, selon qu'il convient, de la présente annexe;
- b) pour les troisième et quatrième parties du dossier, les demandes hybrides peuvent se fonder en partie sur les résultats des études d'innocuité, de résidus et précliniques appropriées et sur les essais cliniques relatifs à un médicament vétérinaire de référence déjà autorisé, et en partie sur de nouvelles données. S'il y a lieu, les nouvelles données incluent une évaluation des risques pour la sécurité de l'utilisateur et une évaluation des risques pour l'environnement conformément à l'article 18, paragraphe 7. En outre, pour les produits pertinents (par exemple, les antimicrobiens et les antiparasitaires), le risque de développement d'une résistance doit être examiné s'il y a lieu.

IV.2.3. Dans le cas des médicaments vétérinaires biologiques (y compris immunologiques), un examen complet de la comparabilité portant sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité doit être fourni.

IV.2.4. Lorsqu'il est fait référence à des données provenant d'un autre médicament vétérinaire autorisé, une justification de l'utilisation et de la pertinence de ces données pour le nouveau produit doit être fournie.

IV.2.5. L'étendue des nouvelles données requises à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité dépendra des caractéristiques propres au nouveau produit et de ses différences par rapport au médicament vétérinaire de référence, et sera déterminée au cas par cas. De nouvelles données précliniques et cliniques relatives au nouveau produit doivent être présentées pour tous les aspects pour lesquels le médicament vétérinaire de référence ne fournit pas l'appui nécessaire.

IV.2.6. Si de nouvelles études sont menées sur des lots d'un médicament vétérinaire de référence autorisé dans un pays tiers, le demandeur démontre que le médicament vétérinaire de référence a été autorisé conformément à des exigences équivalentes à celles établies dans l'Union, et que ces exigences sont tellement similaires qu'elles pourraient se substituer les unes aux autres dans les études précliniques ou les essais cliniques.

IV.3. Demandes relatives aux médicaments vétérinaires contenant une association de substances actives

IV.3.1. Les demandes relatives aux médicaments contenant une association fixe de différentes substances actives qui ont déjà fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament vétérinaire dans l'EEE doivent être présentées conformément à l'article 20.

Les demandes relatives aux médicaments contenant une association fixe de substances actives et au moins une nouvelle substance active qui n'a pas encore été autorisée pour un médicament vétérinaire dans l'EEE doivent être présentées conformément à l'article 8.

IV.3.2. Pour les demandes présentées conformément à l'article 20, un dossier complet contenant les première, deuxième, troisième et quatrième parties doit être fourni.

IV.3.3. Une justification scientifique solide, fondée sur des principes thérapeutiques valables pour l'association de substances actives, y compris des données cliniques, et qui démontre la nécessité et la contribution de toutes les substances actives au moment du traitement, doit être fournie.

IV.3.4. De manière générale, toutes les données relatives à l'innocuité et à l'efficacité doivent être fournies pour le médicament contenant une association fixe de substances actives, et les données d'innocuité et d'efficacité des différentes substances actives seules ne sont pas requises, excepté pour clarifier leurs propriétés pharmacologiques individuelles.

IV.3.5. Si le demandeur dispose de données suffisamment détaillées sur l'innocuité et l'efficacité d'une des substances actives connues, ces données peuvent être fournies afin d'éviter de devoir réaliser certaines études relatives à l'association fixe ou de présenter des informations pertinentes. Dans ce cas, l'éventuelle interaction entre les substances actives doit aussi être étudiée.

IV.3.6. Une évaluation de la sécurité de l'utilisateur, une évaluation des risques pour l'environnement, des études de déplétion des résidus et des études cliniques doivent être menées concernant le médicament contenant une association fixe de substances actives.

IV.3.7. À moins qu'une omission se justifie, une étude d'innocuité de la formulation finale chez l'animal de destination doit être fournie.

IV.4. Demandes fondées sur un consentement éclairé

IV.4.1. Les demandes fondées sur l'article 21 concernent des produits dont la composition, la forme pharmaceutique et le procédé de fabrication (y compris les matières de base et les matières premières, les paramètres de processus et les sites de fabrication) sont identiques à ceux de médicaments vétérinaires déjà autorisés.

IV.4.2. Les dossiers relatifs à ces demandes doivent uniquement inclure les données pour les parties 1A et 1B, telles que décrites à l'annexe I (points 1 à 6.4), pour autant que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire déjà autorisé ait consenti par écrit à ce que le demandeur fasse référence au contenu des parties 1C, 2, 3 et 4 du dossier relatif audit médicament. Dans ce cas, il n'est pas non plus nécessaire de fournir des rapports critiques d'expert sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité. Le demandeur joint la preuve du consentement écrit à sa demande.

IV.5. Demandes fondées sur des données bibliographiques

IV.5.1. Pour les médicaments dont la ou les substances actives ont un usage vétérinaire bien établi visé à l'article 22 et qui présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité, les règles spécifiques énumérées ci-après s'appliquent.

IV.5.2. Un dossier complet (contenant les première, deuxième, troisième et quatrième parties) doit être fourni. Le demandeur soumet les première et deuxième parties, telles que décrites dans la présente annexe. Pour les troisième et quatrième parties, une bibliographie scientifique détaillée ainsi que des informations démontrant le lien utile entre les références bibliographiques et le médicament vétérinaire doivent être fournies afin de couvrir l'innocuité et l'efficacité. Les données bibliographiques sont susceptibles de devoir être complétées par de la documentation propre au produit, par exemple, des évaluations de la sécurité de l'utilisateur et des risques pour l'environnement ou des données d'étude sur les résidus, afin de justifier les éventuels temps d'attente proposés.

IV.5.3. Les règles particulières énoncées aux points IV.5.3.1 à IV.5.3.12 s'appliquent aux fins de démontrer l'usage vétérinaire bien établi.

- IV.5.3.1. Les facteurs à prendre en considération pour démontrer que l'usage vétérinaire des composants d'un médicament vétérinaire est bien établi sont les suivants:
- la durée pendant laquelle une substance active a été régulièrement utilisée chez les espèces de destination en appliquant la voie d'administration et la posologie préconisées;
 - les aspects quantitatifs de l'usage de la ou des substances actives, en tenant compte de la mesure dans laquelle cette ou ces substances ont été utilisées en pratique, et de la couverture géographique de l'utilisation;]
 - le degré d'intérêt scientifique de l'usage de la ou des substances actives (reflété dans la littérature scientifique publiée);
 - la cohérence des évaluations scientifiques.
- IV.5.3.2. Des laps de temps différents peuvent être nécessaires pour démontrer l'usage bien établi de substances actives différentes. En tout état de cause, le laps de temps nécessaire pour démontrer que l'usage vétérinaire d'un composant d'un médicament est bien établi ne peut pas être inférieur à dix ans comptés à partir de la première utilisation systématique et documentée de cette substance en tant que médicament vétérinaire dans l'Union.
- IV.5.3.3. Par «usage vétérinaire», il ne faut pas uniquement entendre un usage en tant que médicament vétérinaire autorisé. Par «usage vétérinaire bien établi», il faut entendre l'usage à une fin thérapeutique bien définie chez les espèces de destination.
- IV.5.3.4. Si une substance dont l'usage est bien établi est proposée pour des indications thérapeutiques entièrement nouvelles, il ne suffit pas de faire référence à un usage vétérinaire bien établi. Des données supplémentaires sur la nouvelle indication thérapeutique, des essais d'innocuité et des études de résidus appropriés ainsi que des données précliniques et cliniques doivent être fournis et, dans ce cas, les demandes fondées sur l'article 21 ne sont pas possibles.
- IV.5.3.5. La documentation publiée présentée par le demandeur doit être accessible gratuitement au public, publiée par une source fiable, et de préférence avoir fait l'objet d'un examen par des pairs.
- IV.5.3.6. La documentation doit être suffisamment détaillée pour permettre une évaluation indépendante.
- IV.5.3.7. La documentation doit couvrir tous les aspects de l'évaluation de l'innocuité et/ou de l'efficacité du produit pour l'indication proposée chez l'espèce de destination, en appliquant la voie d'administration et la posologie préconisées. Elle doit comprendre une étude de la littérature correspondante ou y faire référence, et tenir compte des études de précommercialisation et de postcommercialisation et de la littérature scientifique publiée relatant l'expérience sous forme d'enquêtes épidémiologiques et en particulier d'enquêtes épidémiologiques comparatives.
- IV.5.3.8. Tous les documents, tant favorables que défavorables, doivent être communiqués. En ce qui concerne les dispositions relatives à l'usage vétérinaire bien établi, il est en particulier nécessaire de préciser que les références bibliographiques d'autres sources probantes (études de postcommercialisation, études épidémiologiques, etc.), et non pas uniquement les données relatives aux essais et contrôles, peuvent constituer des preuves valables de l'innocuité et de l'efficacité d'un produit, pour autant que le demandeur explique et justifie l'utilisation de ces sources d'information.
- IV.5.3.9. Les rapports d'évaluation publics ou les résumés au titre de la liberté de l'information ne peuvent être considérés comme des sources d'information suffisantes, à l'exception du rapport publié par l'Agence à la suite de l'évaluation d'une demande de fixation de limites maximales de résidus, qui peut opportunément être considéré comme de la littérature scientifique, en particulier pour les essais d'innocuité.
- IV.5.3.10. Il y a lieu de veiller particulièrement aux données manquantes et d'expliquer pourquoi il est possible de soutenir qu'un niveau acceptable d'innocuité et/ou d'efficacité peut être garanti même en l'absence de certaines informations.
- IV.5.3.11. Les rapports critiques d'expert concernant l'innocuité et l'efficacité doivent expliquer la pertinence des données fournies au sujet d'un produit différent de celui qui sera commercialisé. Il convient de juger si le produit étudié dans la bibliographie peut être rattaché de manière satisfaisante ou scientifique au produit pour lequel la demande d'autorisation de mise sur le marché a été introduite en dépit des différences existantes.
- IV.5.3.12. L'expérience postcommercialisation recueillie avec d'autres produits contenant les mêmes composants revêt une importance particulière et les demandeurs doivent insister spécialement sur cet aspect.

IV.6. Demandes concernant des marchés limités

- IV.6.1. Une autorisation de mise sur le marché peut être octroyée pour un marché limité en l'absence de données d'innocuité et/ou d'efficacité complètes lorsque, conformément à l'article 23, le demandeur démontre que le produit est destiné à être utilisé sur un marché limité et que le bénéfice que représente la disponibilité du nouveau produit l'emporte sur le risque associé à l'omission de certaines des données d'innocuité ou d'efficacité requises par la présente annexe.
- IV.6.2. Pour ces demandes, le demandeur soumet les première et deuxième parties telles que décrites dans la présente annexe.
- IV.6.3. Pour les troisième et quatrième parties, certaines des données d'innocuité et d'efficacité requises par la présente annexe peuvent être omises. Quant à la mesure dans laquelle les données d'innocuité et d'efficacité peuvent être omises, les lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence doivent être prises en considération.

IV.7. Demandes dans des circonstances exceptionnelles

- IV.7.1. Dans des circonstances exceptionnelles liées à la santé animale ou publique, une autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire peut être octroyée au titre de l'article 25, sous réserve de certaines obligations, conditions et/ou restrictions particulières.
- IV.7.2. Pour ces demandes, le demandeur doit présenter la première partie telle que décrite dans la présente annexe, ainsi qu'une justification de la raison pour laquelle le bénéfice que représente la disponibilité immédiate sur le marché du médicament vétérinaire concerné l'emporte sur les risques inhérents au fait que certains documents relatifs à la qualité, à l'innocuité ou à l'efficacité n'ont pas été fournis.
- IV.7.3. Pour les deuxième, troisième et quatrième parties, les données de qualité, d'innocuité ou d'efficacité requises par la présente annexe peuvent être omises, si le demandeur explique pourquoi ces données ne peuvent être fournies au moment du dépôt du dossier. Aux fins de déterminer les exigences essentielles relatives à ces demandes, les lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence doivent être prises en considération.
- IV.7.4. Des études postérieures à l'autorisation sont susceptibles d'être requises au titre des conditions de l'autorisation de mise sur le marché. Elles doivent être conçues, menées, analysées et présentées conformément aux principes généraux applicables aux essais de qualité, d'innocuité et d'efficacité énoncés dans la présente annexe et aux documents d'orientation pertinents, comme il convient en fonction du sujet de l'étude.

SECTION V

EXIGENCES RELATIVES AUX DEMANDES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES PARTICULIERS

La présente section établit les exigences spécifiques relatives à des médicaments vétérinaires identifiés de par la substance active qu'ils contiennent.

V.1. Médicaments vétérinaires de thérapie innovante**V.1.1. Exigences générales**

- V.1.1.1. Selon la substance active et le mode d'action, un médicament vétérinaire de thérapie innovante peut relever d'une des trois catégories de produits suivantes:
- médicaments vétérinaires autres que les médicaments vétérinaires biologiques;
 - médicaments vétérinaires biologiques autres que les médicaments vétérinaires immunologiques;
 - médicaments vétérinaires immunologiques.
- V.1.1.2. De manière générale, les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires de thérapie innovante, tels que définis à l'article 4, paragraphe 43, suivent les exigences en matière de format et de données décrites à la section II ou III de la présente annexe, selon la catégorie à laquelle la thérapie innovante appartient. Un dossier complet contenant les première, deuxième, troisième et quatrième parties doit normalement être fourni conformément aux exigences décrites à la section II ou III et dans les lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence. Les écarts par rapport aux exigences de la présente annexe sont possibles dès lors qu'ils sont justifiés. Le cas échéant et compte tenu des particularités des médicaments de thérapie innovante, des exigences supplémentaires peuvent s'avérer pertinentes pour certains types de produits.

- V.1.1.3. Les procédés de fabrication des médicaments vétérinaires de thérapie innovante doivent être conformes aux principes des bonnes pratiques de fabrication (BPF), adaptées s'il y a lieu pour tenir compte de la nature particulière de ces produits. Des lignes directrices propres aux médicaments vétérinaires de thérapie innovante doivent être établies afin de refléter la nature particulière de leur procédé de fabrication.
- V.1.1.4. Selon la nature particulière d'un médicament de thérapie innovante, l'utilisation du produit peut être associée à des risques particuliers, qui doivent être recensés à l'aide d'une méthode de profilage des risques afin de mettre en évidence ceux inhérents au produit particulier et les facteurs de risque qui y contribuent. Dans ce contexte, les risques seraient les éventuels effets défavorables susceptibles d'être attribués à l'utilisation du médicament de thérapie innovante qui sont préoccupants pour la population cible et/ou l'utilisateur, le consommateur, et/ou l'environnement. L'analyse de risque peut porter sur l'ensemble du développement. Les facteurs de risque qui peuvent être envisagés comprennent l'origine de la matière première (cellules, etc.), le mode d'action chez l'animal (prolifération, induction d'une réponse immunitaire, permanence dans l'organisme, etc.), le niveau de manipulation cellulaire (par exemple, le procédé de fabrication), l'association de la substance active avec des molécules bioactives ou des matériaux de structure, la capacité de réplication des virus ou des micro-organismes utilisés *in vivo*, le niveau d'intégration des séquences d'acides nucléiques ou des gènes dans le génome, la fonctionnalité à long terme, le risque d'oncogénicité, les effets hors cible, et le mode d'administration ou d'utilisation.
- V.1.1.5. Sur la base de l'évaluation des informations sur les risques et les facteurs de risque recensés, un profil de chaque risque associé à un produit doit être établi et peut être utilisé pour déterminer et justifier la manière dont l'ensemble de données fourni donne les garanties nécessaires en matière de qualité, d'innocuité et d'efficacité et étaye adéquatement une demande d'autorisation de mise sur le marché, en particulier en ce qui concerne les aspects des médicaments de thérapie innovante qui vont au-delà des connaissances actuelles.
- V.1.1.6. Pour combler les lacunes dans les données et dissiper les incertitudes au moment de l'autorisation du produit, des mesures ou des études postérieures à l'autorisation peuvent être envisagées au cas par cas. Afin de détecter les signes précoces ou plus tardifs de réactions indésirables, de prévenir les conséquences cliniques de telles réactions et de garantir un traitement en temps utile, et d'obtenir des informations sur l'innocuité et l'efficacité à long terme des médicaments vétérinaires de thérapie innovante, un plan de gestion des risques doit détailler les mesures prévues pour garantir un tel suivi.
- V.1.1.7. Pour tout médicament de thérapie innovante, en particulier ceux considérés comme un domaine émergent de la médecine vétérinaire, il est recommandé de demander conseil à l'Agence en temps utile avant le dépôt du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché afin de classer le produit, de déterminer la structure de dossier applicable et de recevoir des informations pertinentes concernant les données supplémentaires qui pourraient être nécessaires pour démontrer la qualité, l'innocuité et l'efficacité.
- V.1.2. **Exigences en matière de qualité**
- V.1.2.1. De manière générale, il y a lieu de fournir la description de la composition, du mode de fabrication, de la constance de la production, des contrôles des matières premières, des contrôles effectués au cours du processus de fabrication, de l'essai du produit fini, y compris l'essai d'activité ou la quantification de la substance active, et des données de stabilité.
- V.1.2.2. Les exigences en matière de données concernant la fabrication et les essais des médicaments vétérinaires de thérapie innovante d'origine biologique et classés comme produits biologiques ou comme produits immunologiques doivent en général correspondre à celles applicables aux médicaments biologiques ou immunologiques (telles que décrites à la section III de la présente annexe), y compris la nécessité d'un essai d'activité pertinent. Il peut exister des cas où des exigences supplémentaires s'appliquent, par exemple, des constructions cellulaires ou génétiques vectorielles.
- V.1.2.3. Pour les médicaments vétérinaires de thérapie innovante fabriqués par synthèse chimique, les exigences en matière de données relatives aux médicaments vétérinaires autres que les produits biologiques (telles que décrites à la section II de la présente annexe) sont généralement applicables. Il peut exister des cas où des exigences supplémentaires s'appliquent, par exemple, l'exigence d'un essai d'activité adapté.

V.1.3. Exigences en matière d'innocuité

V.1.3.1. Selon la nature du produit et l'usage auquel il est destiné, d'autres données permettant d'évaluer l'innocuité pour l'animal de destination, l'utilisateur, le consommateur ou l'environnement pourraient être pertinentes, tel que déterminé par une analyse des risques dans chaque cas.

V.1.3.2. Les exigences de la directive 2001/18/CE doivent être prises en considération lorsque l'animal traité lui-même pourrait devenir un organisme génétiquement modifié. Si la directive 2001/18/CE s'applique aux produits finis qui contiennent des organismes génétiquement modifiés, elle demeure toutefois le meilleur guide technique actuellement disponible pour répertorier les données nécessaires. Le taux d'intégration de l'ADN dans les cellules germinales (donc transmissibles à la descendance) ou la transmission potentielle des cellules génétiquement modifiées à la descendance constituent notamment un problème majeur. Il y a aussi lieu de noter que ce problème n'est pas tout à fait le même selon qu'il s'agisse d'animaux de compagnie ou d'animaux producteurs d'aliments (consommation humaine de produits contenant des organismes génétiquement modifiés).

V.1.3.3. Pour les substances destinées à être intégrées dans le génome ou à le modifier, des essais adéquats doivent être effectués afin d'évaluer le risque de modifications hors cible et/ou de mutagenèse insertionnelle.

V.1.4. Exigences en matière d'efficacité

V.1.4.1. Les exigences en matière de données d'efficacité diffèrent essentiellement en fonction des indications d'utilisation prévues chez les espèces de destination. Selon la catégorisation du médicament vétérinaire de thérapie innovante et l'utilisation prévue chez les espèces de destination, les exigences en matière d'efficacité énoncées aux sections II ou III peuvent être applicables pour un médicament vétérinaire de thérapie innovante.

V.1.4.2. Les indications revendiquées doivent être étayées par des données appropriées chez les espèces de destination.

V.1.5. Exigences particulières en matière de données propres à certains types de médicaments de thérapie innovante**V.1.5.1. Principes**

V.1.5.1.1. Compte tenu des particularités des médicaments de thérapie innovante, des exigences particulières sont susceptibles de venir s'ajouter aux exigences types pour l'évaluation de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité.

V.1.5.1.2. Les sections suivantes insistent sur les exigences particulières à prendre en considération pour certains types de médicaments de thérapie innovante. Ces exigences particulières établies pour certains types de médicaments de thérapie innovante constituent une liste non exhaustive d'exigences susceptibles de devoir être adaptées au produit en question au cas par cas et sur la base d'une analyse des risques.

V.1.5.1.3. Dans tous les cas, et en particulier pour les thérapies innovantes qui sont considérées comme émergentes dans le domaine de la médecine vétérinaire, les demandeurs devront tenir compte de l'état actuel des connaissances vétérinaires et des lignes directrices scientifiques publiées par l'Agence et par la Commission, conformément à la section I de la présente annexe.

V.1.5.2. Médicaments vétérinaires de thérapie génique

V.1.5.2.1. Les médicaments de thérapie génique sont des médicaments vétérinaires biologiques contenant une substance active qui contient un acide nucléique recombinant ou consistent en un tel acide nucléique, utilisés chez des animaux ou administrés à ceux-ci en vue de réguler, réparer, remplacer, ajouter ou effacer une séquence génétique. Leur effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'ils contiennent ou du produit de l'expression génétique de cette séquence.

V.1.5.2.2. Outre les exigences en matière de données énoncées à la section II ou III, les exigences suivantes s'appliquent:

- a) des informations doivent être fournies sur l'ensemble des matières premières utilisées pour fabriquer la substance active, y compris les produits nécessaires pour la modification génétique de cellules et, le cas échéant, la culture et la conservation ultérieures des cellules génétiquement modifiées, en tenant compte de l'absence éventuelle d'étapes de purification;
- b) en ce qui concerne les produits contenant un micro-organisme ou un virus, des données doivent être fournies sur la modification génétique, l'analyse de la séquence, l'atténuation de la virulence, le tropisme pour des tissus et des types cellulaires spécifiques, la dépendance du micro-organisme ou du virus vis-à-vis du cycle cellulaire, la pathogénicité et les caractéristiques de la souche parentale;

- c) les impuretés liées au procédé et au produit doivent être décrites dans les sections pertinentes du dossier, notamment les virus contaminants compétents pour la répllication si le vecteur est conçu pour ne pas y être apte;
- d) dans le cas des plasmides, les différentes formes de plasmides doivent être quantifiées pendant toute la durée de conservation du produit;
- e) en ce qui concerne les cellules génétiquement modifiées, les caractéristiques des cellules avant et après la modification génétique, de même qu'avant et après toute procédure ultérieure de congélation/stockage, doivent être contrôlées. Pour ce qui est des cellules génétiquement modifiées, outre les exigences spécifiques relatives aux médicaments de thérapie génique, les exigences de qualité concernant les médicaments de thérapie cellulaire et les produits d'ingénierie tissulaire doivent s'appliquer;
- f) les insertions hors cible (qui entraînent, par exemple, des tumeurs/cancers ou des dysfonctions métaboliques), la mutagenèse insertionnelle et la génotoxicité (insertion d'éléments génétiques et expression de protéines modificatrices de l'ADN en tant que médiateurs d'effets secondaires génotoxiques) chez les espèces de destination doivent être examinées;
- g) des études de transmission de lignée germinale doivent être fournies, sauf justification contraire.

V.1.5.3. **Médicaments vétérinaires de médecine régénérative, d'ingénierie tissulaire et de thérapie cellulaire**

V.1.5.3.1. La médecine régénérative est considérée comme englobant une large gamme de produits et de thérapies qui ont pour finalité générale de rétablir des fonctions. Cette médecine inclut les thérapies cellulaires qui elles-mêmes comprennent les produits d'ingénierie tissulaire.

V.1.5.3.2. Les médicaments vétérinaires de thérapie cellulaire sont des médicaments vétérinaires biologiques qui contiennent des cellules ou des tissus, ou consistent en des cellules ou des tissus, qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de leur nature ou de leur fonction de sorte que les caractéristiques biologiques, les fonctions physiologiques ou les propriétés structurelles pertinentes pour l'usage clinique prévu ont été altérées, ou des cellules ou des tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur. Ils sont présentés comme ayant des propriétés pour les animaux ou sont utilisés sur ou administrés à des animaux en vue de traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie par l'action pharmacologique, immunologique ou métabolique de leurs cellules ou de leurs tissus, ou de régénérer, réparer ou remplacer un tissu.

V.1.5.3.3. Outre les exigences en matière de données énoncées à la section II ou III, les exigences suivantes s'appliquent:

- a) il y a lieu de fournir des informations sommaires sur l'obtention et l'essai des tissus et cellules d'origine animale utilisés comme matières premières. Si des cellules ou des tissus non sains sont utilisés comme matières premières, leur utilisation doit être justifiée;
- b) la variabilité potentielle introduite par des cellules et tissus d'origine animale doit être prise en compte lors de la validation du procédé de fabrication, de la caractérisation de la substance active et du produit fini, de l'élaboration d'essais ainsi que de la définition des spécifications et de la stabilité;
- c) pour la modification génétique des cellules, les exigences techniques spécifiées pour les médicaments de thérapie génique s'appliquent;
- d) des données pertinentes doivent être fournies sur les caractéristiques de la population ou du mélange de cellules en termes d'identité, de pureté (agents étrangers et contaminants cellulaires, par exemple), de viabilité, d'activité, de caryologie, de tumorigénicité et d'adéquation par rapport à l'usage médical prévu. La stabilité génétique des cellules doit être démontrée;
- e) l'incidence et les interactions des composants susceptibles d'interagir (directement ou en raison d'une dégradation ou du métabolisme) avec les substances actives doivent être étudiées;
- f) lorsqu'une structure tridimensionnelle fait partie intégrante de la fonction prévue, l'état de différenciation, l'organisation structurelle et fonctionnelle des cellules et, le cas échéant, la matrice extracellulaire générée doivent être pris en compte dans la caractérisation de ces produits à base de cellules.

V.1.5.4. Médicament vétérinaire expressément conçu pour la phagothérapie

- V.1.5.4.1. Les bactériophages sont des virus qui dépendent d'hôtes bactériens pour proliférer et qui agissent très spécifiquement sur certaines souches bactériennes. La phagothérapie peut, par exemple, être utilisée en remplacement des antibiotiques. De manière générale, les bactériophages consistent en un génome, composé d'ADN ou d'ARN simple ou double brin, encapsulé dans une capsidie protéique. En raison de la diversité des cibles auxquelles le traitement est destiné et de la spécificité des bactériophages, il conviendra de choisir la souche bactériophage adéquate contre la souche bactérienne à l'origine de la maladie au cas par cas pour le foyer de la maladie.
- V.1.5.4.2. La qualité et la quantité des bactériophages à utiliser dans le produit fini sont normalement variables. Par conséquent, une composition qualitative et quantitative fixe des bactériophages ne constituera pas une situation habituelle, les phages devant être adaptés en permanence. Partant, un stock de semences de bactériophages doit être constitué et conservé (comparable à une approche multisouches).
- V.1.5.4.3. Les bactériophages ainsi que les bactéries hôtes/la banque de cellules primaires pour la fabrication doivent de préférence être produits sur la base d'un système de semences primaires. Il y a lieu de confirmer que le bactériophage utilisé est lytique.
- V.1.5.4.4. L'absence de gène(s) de résistance et l'absence de gènes codant pour les facteurs de virulence doivent être montrées sur toutes les semences primaires.
- V.1.5.4.5. L'indication doit s'appliquer au traitement prophylactique, métaphylactique et/ou thérapeutique d'une ou plusieurs infections ou maladies infectieuses spécifiques. L'efficacité du traitement est liée à l'activité lytique des phages, qui confère une activité bactéricide aux bactériophages s'attaquant spécifiquement aux souches bactériennes concernées.
- V.1.5.4.6. Pour les phages génétiquement modifiés, la modification génétique doit être décrite.

V.1.5.5. Médicaments vétérinaires issus des nanotechnologies

- V.1.5.5.1. Les nanotechnologies sont principalement vues comme des technologies visant à générer des porteurs pour des substances synthétisées chimiquement, mais il peut aussi s'agir de porteurs pour des substances biologiques. L'utilisation de nanoparticules peut être un moyen de contrôler l'administration des substances à faible solubilité ou des composés toxiques.
- V.1.5.5.2. La «nanotechnologie» correspond à la conception, à la caractérisation et à la production de nanomatériaux en contrôlant la forme et la taille à l'échelle nanométrique (jusqu'à 100 nm environ).
- V.1.5.5.3. Les «nanoparticules» sont considérées comme ayant deux dimensions ou plus à l'échelle nanométrique.
- V.1.5.5.4. Dans le domaine vétérinaire, les nanoparticules destinées au système d'administration de médicaments sont pertinentes en tant que «produits issus des nanotechnologies»: les nanoparticules sont conjuguées à des substances afin de modifier les propriétés pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques. Les médicaments à ARNm sont quant à eux encapsulés dans des systèmes d'administration à base de nanoparticules.
- V.1.5.5.5. Outre les exigences en matière de données de qualité énoncées à la section II ou III, les exigences suivantes s'appliquent:
- la répartition des particules par taille doit être déterminée;
 - un essai *in vitro* adéquat de leur fonction et de leur capacité d'administration possible (si elles sont utilisées comme système d'administration de médicaments) doit être utilisé.
- V.1.5.5.6. En ce qui concerne l'innocuité, les types de risques qui sont introduits par le recours à des nanoparticules pour l'administration de médicaments peuvent aller au-delà des risques conventionnels imposés par les substances chimiques dans les matrices d'administration classiques. Les aspects suivants doivent donc être pris en considération en ce qui concerne l'innocuité:
- les nanoparticules pour l'administration de médicaments sont susceptibles d'influencer la toxicité du médicament. La toxicité de la substance active est capitale pour le médicament, mais la toxicité des nanoparticules pour l'administration du médicament doit aussi être prise en considération, car elles peuvent introduire des risques spécifiques (agglomérats, cytotoxicité), véhiculer des impuretés par adsorption, générer des matières toxiques par dégradation ou solubilisation, ou être transférées à travers une barrière physiologique (membranes hémato-encéphalique, fœto-placentaire, cellulaire et nucléaire, etc.). Dans ce contexte:

- i) lorsque des barrières physiologiques sont franchies, l'incidence des nanoparticules pour l'administration de médicaments doit être étudiée sur le ou les organes correspondants,
 - ii) l'incidence des agglomérats doit être étudiée dans les différents organes cibles, en particulier le risque d'embolie dans les plus petits vaisseaux sanguins,
 - iii) les problèmes d'innocuité des nanoparticules pour l'administration de médicaments peuvent être liés à un effet cumulatif, à un profil de dégradation ou à la persistance dans l'organisme avec des effets négatifs sur les fonctions des organes ciblés,
 - iv) les problèmes d'innocuité peuvent aussi être perçus au niveau cellulaire. Les cellules peuvent ne pas toujours être en mesure d'éliminer les nanoparticules véhiculées à travers la membrane cellulaire, entraînant une cytotoxicité, en particulier par l'induction d'un stress oxydatif. Les essais toxicologiques à effectuer doivent permettre d'évaluer cette cytotoxicité et les aspects connexes, tels que la génération de radicaux libres toxiques et la biopersistance;
- b) le profil toxicologique des substances actives contenues dans les nanoparticules pour l'administration de médicaments peut varier, car elles peuvent être réparties différemment dans les divers organes internes (solubilité différente dans les matrices biologiques) ou peuvent inopinément franchir diverses barrières biologiques dans l'organisme, telles que la barrière encéphalique;
- c) les effets secondaires liés aux substances actives peuvent être exacerbés lorsqu'elles sont administrées par des nanoparticules;
- d) des problèmes de sécurité immunologique tels que l'immunotoxicité (dommage direct aux cellules immunitaires), l'immunostimulation, l'immunosuppression et l'immunomodulation (activation du complément, inflammation, activation de l'immunité innée ou adaptative) ont déjà été recensés pour les nanoparticules;
- e) la capacité des nanoparticules à créer des réactions inflammatoires ou allergiques doit être prise en considération. La capacité de pénétrer dans la circulation sanguine et d'entraîner des réactions inflammatoires peut entraîner une coagulation intravasculaire disséminée ou une fibrinolyse avec d'autres conséquences telles qu'une thrombose. L'hémocompatibilité des nanoparticules doit donc être vérifiée.

V.1.5.6. **Produits de thérapie par ARN antisens et par interférence ARN**

- V.1.5.6.1. Les produits de thérapie par ARN antisens et par interférence ARN peuvent être générés par synthèse ou par des techniques recombinantes.
- V.1.5.6.2. L'ARN antisens est un ARN simple brin qui est complémentaire d'un ARN messager codant une protéine avec lequel il s'hybride, bloquant ainsi sa traduction en protéine.
- V.1.5.6.3. L'interférence ARN est un processus biologique dans lequel les molécules d'ARN inhibent l'expression ou la traduction de gènes en neutralisant les molécules d'ARNm cibles.
- V.1.5.6.4. Outre les exigences en matière de données énoncées à la section II ou III, les exigences suivantes s'appliquent:
- a) la quantité minimale de segments d'ARN par volume et la confirmation que les segments d'ARN présentent la séquence correcte doivent être établies dans le cadre des contrôles du produit fini;
 - b) pour certains produits de thérapie par ARN antisens relevant de la section II de la présente annexe, un bioessai d'activité peut s'avérer nécessaire pour leur essai de libération;
 - c) les études de stabilité doivent inclure un essai de suivi du taux de dégradation des segments d'ARN dans le temps;
 - d) pour les produits de thérapie par ARN antisens, les éventuels effets nocifs dus à la liaison sur cible ou hors cible doivent être examinés, ainsi que les éventuels effets nocifs non antisens dus, par exemple, à l'accumulation, aux réponses pro-inflammatoires et à la liaison aptamérique;
 - e) pour les produits de thérapie par interférence ARN, les éventuels effets nocifs de l'interférence hors cible (dus au brin d'ARN positif) doivent être examinés, ainsi que la possibilité de franchir la barrière hémato-encéphalique et de provoquer des troubles du système nerveux central;
 - f) pour les produits de thérapie par ARN antisens et de thérapie par interférence ARN destinés à la thérapie génique, les exigences relatives aux médicaments vétérinaires de thérapie génique doivent être prises en considération.

V.2. Dossier permanent de l'antigène vaccinant

Pour certains médicaments vétérinaires immunologiques et par dérogation à la section IIIb, partie 2, le concept de dossier permanent de l'antigène vaccinant est introduit.

V.2.1. Principes

V.2.1.1. Aux fins de la présente annexe, on entend par dossier permanent de l'antigène vaccinant une partie autonome du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin qui contient toutes les informations pertinentes concernant la qualité de chacune des substances actives composant le médicament vétérinaire. La partie autonome peut être commune à un ou plusieurs vaccins monovalents et/ou combinés présentés par le même demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

V.2.1.2. L'utilisation d'un dossier permanent de l'antigène vaccinant est facultative. Pour les vaccins combinés, le ou les antigènes vaccinaux qui doivent figurer dans le ou les dossiers permanents de l'antigène vaccinant doivent être précisés et un dossier permanent de l'antigène vaccinant distinct est requis pour chacun d'entre eux.

V.2.1.3. La présentation et l'approbation du dossier permanent de l'antigène vaccinant doivent être conformes aux lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence.

V.2.2. Contenu

Le dossier permanent de l'antigène vaccinant doit contenir les informations décrites aux parties V.2.2.1 à V.2.3.3 des sections pertinentes de la première partie (Résumé du dossier) et de la deuxième partie (Documentation sur la qualité), tel qu'énoncé dans la section IIIb de la présente annexe:

V.2.2.1. Résumé du dossier (première partie)

Le nom et l'adresse du ou des fabricants et du ou des sites jouant un rôle dans les différentes étapes de la fabrication et du contrôle de la substance active, accompagnés de copies des autorisations de fabrication correspondantes, doivent être fournis.

V.2.2.2. Compositions qualitative et quantitative des composants (partie 2.A)

Le nom complet et exact de la substance active (par exemple la souche du virus ou de la bactérie, ou l'antigène) doit être fourni, tel qu'il est mentionné dans tout produit fini. Des informations sur le développement de produit en rapport avec la substance active doivent être fournies.

V.2.2.3. Description du mode de fabrication (partie 2.B)

La description du mode de fabrication de la substance active doit être fournie, y compris la validation des étapes de production clés et la justification, s'il y a lieu, de tout stockage intermédiaire proposé. Pour les vaccins inactivés, il convient de fournir les données relatives à l'inactivation de la substance active, y compris la validation du processus d'inactivation.

V.2.2.4. Production et contrôle des matières premières (partie 2.C)

V.2.2.4.1. Les exigences types décrites dans la section IIIb.2C et pertinentes pour la substance active s'appliquent.

V.2.2.4.2. Des informations sur la substance active (par exemple, la souche du virus/de la bactérie), le ou les substrats (cellules, milieu de culture) et l'ensemble des matières de base (pharmacopée ou non, biologiques ou non) utilisés dans la production de la substance active doivent être fournies.

V.2.2.4.3. Le dossier comprend les spécifications, les informations concernant les processus mis en œuvre et les essais à mener pour le contrôle de la qualité de l'ensemble des lots de matière première et les résultats obtenus sur un lot pour la totalité des composants utilisés.

V.2.2.4.4. Une évaluation des risques d'EST et d'agents étrangers doit être fournie s'il y a lieu. Il est à noter que les espèces de destination retenues pour les produits finis faisant référence au dossier permanent de l'antigène vaccinant doivent être prises en considération dans l'évaluation des risques d'EST et d'agents étrangers. Des avertissements ou des restrictions d'utilisation peuvent être mis en place au niveau du dossier permanent de l'antigène vaccinant en fonction des informations présentées. Ils peuvent être assouplis pendant l'analyse des risques au niveau du produit fini.

V.2.2.4.5. Si la substance active est obtenue par des techniques recombinantes, toutes les données pertinentes correspondantes sur le virus/la bactérie génétiquement modifié(e) doivent être fournies.

V.2.2.5. Contrôles en cours de fabrication (partie 2.D)

Les exigences types décrites dans la section IIIb.2D s'appliquent pour les contrôles effectués au cours de la fabrication de la substance active, y compris les validations des contrôles essentiels et, le cas échéant, de tout stockage intermédiaire proposé (avant le mélange).

V.2.2.6. Constance entre les lots (partie 2.F)

Les exigences types décrites dans la section IIIb.2F s'appliquent à la démonstration de la constance dans la fabrication de l'antigène.

V.2.2.7. Stabilité (partie 2.G)

Les exigences types décrites dans la section IIIb.2G en vue de démontrer la stabilité de l'antigène et, s'il y a lieu, tout stockage intermédiaire s'appliquent.

V.2.3. Évaluation et certification

V.2.3.1. Pour les vaccins contenant un ou plusieurs nouveaux antigènes vaccinaux pour lesquels il n'existe pas de dossier permanent de l'antigène vaccinant, le demandeur doit présenter à l'Agence un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché complet incluant tous les dossiers permanents des antigènes vaccinaux correspondant à chaque antigène vaccinant pour lequel l'utilisation d'un tel dossier est prévue. L'Agence procède à une évaluation scientifique et technique de chaque dossier permanent de l'antigène vaccinant. Une évaluation positive donne lieu à la délivrance d'un certificat de conformité avec la législation de l'Union pour chaque dossier permanent de l'antigène vaccinant. Ce certificat est accompagné du rapport d'évaluation. Ce certificat s'applique dans toute l'Union.

V.2.3.2. La partie V.2.3.1 s'applique également à tous les vaccins qui consistent en une combinaison inédite d'antigènes vaccinaux, qu'un ou plusieurs de ces antigènes vaccinaux fassent partie ou non de vaccins déjà autorisés dans l'Union.

V.2.3.3. Les modifications du contenu d'un dossier permanent de l'antigène vaccinant pour un vaccin autorisé dans l'Union doivent faire l'objet d'une évaluation scientifique et technique de la part de l'Agence. En cas d'évaluation positive, l'Agence délivre un certificat de conformité avec la législation de l'Union pour le dossier permanent de l'antigène vaccinant. Le certificat délivré s'applique dans toute l'Union.

V.3. **Dossier multisouches**

V.3.1. Pour certains médicaments vétérinaires immunologiques et par dérogation aux dispositions de la section IIIb, partie 2, le concept d'utilisation de dossier multisouches est introduit.

V.3.2. On entend par dossier multisouches un dossier unique contenant les données pertinentes nécessaires à une évaluation scientifique unique et approfondie des différentes possibilités de souches/d'associations de souches, en vue de permettre l'autorisation de vaccins inactivés contre des virus ou des bactéries présentant une variabilité antigénique pour lesquels une modification rapide ou fréquente de la composition des formulations vaccinales est nécessaire pour garantir l'efficacité au regard de la situation épidémiologique sur le terrain. En fonction de la situation épidémiologique de l'endroit où il est prévu d'utiliser le vaccin, un certain nombre de souches, parmi celles figurant dans le dossier, peuvent être sélectionnées pour formuler un produit final.

V.3.3. Chaque dossier multisouches est applicable à une seule espèce de virus, un seul genre de bactérie ou un seul vecteur d'une maladie donnée; les mélanges entre plusieurs virus appartenant à différentes familles, différents genres ou différentes espèces, ou entre différentes bactéries appartenant à différentes familles ou différents genres ne peuvent pas être approuvés dans le contexte d'un dossier multisouches.

V.3.4. Pour les nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché sur la base d'un dossier multisouches dans les cas où il n'existe pas encore de vaccin multisouches autorisé pour un virus/une bactérie/une maladie donné(e), l'admissibilité de la démarche par dossier multisouches doit être confirmée par l'Agence avant le dépôt de la demande.

V.3.5. Le dépôt des dossiers multisouches doit être conforme aux lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence.

V.4. **Technologies de plateformes vaccinales**

V.4.1. Principes

- V.4.1.1. Les technologies de plateformes vaccinales sont une collection de technologies qui ont en commun d'utiliser un porteur ou un vecteur «de base» qui est modifié à l'aide d'un antigène ou d'un ensemble d'antigènes différent pour chaque vaccin dérivé de la plateforme. Il s'agit, entre autres, de plateformes à base de protéines (particules pseudovirales), de plateformes de vaccins à ADN, de plateformes à base d'ARNm, de vaccins à réplicons (ARN autoreproducteur) et de vaccins à vecteurs viraux et bactériens.
- V.4.1.2. Les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires immunologiques fabriqués sur la base de technologies de plateformes vaccinales sont considérées comme admissibles aux exigences réduites en matière de données. Un dossier complet est requis pour le premier produit d'un fabricant fondé sur une technologie de plateforme donnée pour des espèces de destination données. Au moment du dépôt du premier dossier (complet) fondé sur la technologie de plateforme, le demandeur peut présenter, en parallèle, un «dossier permanent de la technologie de plateforme» comprenant toutes les données relatives à la plateforme pour lesquelles il existe une certitude scientifique raisonnable qu'elles demeureront inchangées quels que soient les antigènes/gènes d'intérêt ajoutés à la plateforme. La nature des données à inclure dans le dossier permanent de la technologie de plateforme dépendra du type de plateforme.
- V.4.1.3. Une fois qu'un dossier permanent de la technologie de plateforme est certifié, le certificat peut être utilisé pour satisfaire aux exigences en matière de données dans les demandes d'autorisation de mise sur le marché ultérieures fondées sur la même plateforme et concernant les mêmes espèces de destination.

V.4.2. Évaluation et certification

- V.4.2.1. Le dépôt des dossiers permanents de la technologie de plateforme doit être conforme aux lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence. L'Agence procède à une évaluation scientifique et technique de chaque dossier permanent de la technologie de plateforme. Une évaluation positive donne lieu, pour chaque dossier permanent de la technologie de plateforme, à la délivrance d'un certificat de conformité avec la législation de l'Union, qui est accompagné du rapport d'évaluation. Ce certificat s'applique dans toute l'Union.
- V.4.2.2. Les modifications du contenu d'un dossier permanent de la technologie de plateforme pour un vaccin autorisé dans l'Union doivent faire l'objet d'une évaluation scientifique et technique de la part de l'Agence.
- V.4.2.3. En cas d'évaluation positive, l'Agence délivre un certificat de conformité avec la législation de l'Union pour le dossier permanent de la technologie de plateforme.

V.5. **Médicaments vétérinaires homéopathiques autorisés**

V.5.1. **Qualité (deuxième partie)**

Les dispositions de la deuxième partie de la partie II.2, s'appliquent aux documents relatifs à l'autorisation des médicaments vétérinaires homéopathiques visés à l'article 85, paragraphe 2, avec les modifications suivantes.

V.5.2. **Terminologie**

Le nom latin de la souche homéopathique décrite dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché doit correspondre au titre latin de la Pharmacopée européenne ou, à défaut, d'une pharmacopée officielle d'un État membre. Le cas échéant, il y a lieu de fournir le ou les noms traditionnels utilisés dans chaque État membre.

V.5.3. **Contrôle des matières premières**

Les renseignements et les documents relatifs aux matières premières, c'est-à-dire toutes les matières utilisées, y compris les matières de base et les matières intermédiaires jusqu'à la dilution finale qui doit être incorporée dans le médicament vétérinaire homéopathique fini autorisé, accompagnant la demande sont complétés par des données supplémentaires sur la souche homéopathique.

Les exigences générales de qualité s'appliquent à toutes les matières premières et à toutes les matières de base ainsi qu'aux étapes intermédiaires du processus de fabrication jusqu'à la dilution finale destinée à être incorporée dans le produit homéopathique fini. Lorsqu'un composant toxique est présent, il y a lieu de le contrôler si possible dans la dilution finale. Si cette opération n'est pas possible en raison de la dilution importante, le composant toxique doit normalement être contrôlé à un stade antérieur. Chaque étape du processus de fabrication depuis les matières premières jusqu'à la dilution finale destinée à être incorporée dans le produit fini doit être décrite de façon complète.

Dans le cas où des étapes de dilution ont lieu, elles doivent être réalisées conformément aux méthodes de fabrication homéopathiques décrites dans la monographie de la Pharmacopée européenne, ou à défaut, dans une pharmacopée officielle d'un État membre.

V.5.4. **Contrôles du produit fini**

Les exigences générales de qualité s'appliquent aux médicaments vétérinaires homéopathiques finis. Toute exception doit être dûment justifiée par le demandeur.

L'identification et le dosage de tous les composants présentant un risque toxicologique devront être réalisés. S'il est justifié qu'une identification et/ou un dosage de tous les composants susceptibles d'avoir un effet toxicologique ne sont pas possibles, par exemple en raison de leur dilution dans le produit fini, la qualité doit être démontrée par une validation complète du processus de fabrication et de dilution.

V.5.5. **Essais de stabilité**

La stabilité du produit fini doit être démontrée. Les données de stabilité des souches homéopathiques sont généralement transposables aux dilutions/dynamisations obtenues à partir de ces souches. Si aucune identification ou aucun dosage de la substance active n'est possible en raison du degré de dilution, les données de stabilité de la forme pharmaceutique peuvent être prises en compte.

V.5.6. **Documentation sur l'innocuité (troisième partie)**

La troisième partie s'applique aux médicaments vétérinaires homéopathiques visés à l'article 4, paragraphe 10, du présent règlement avec la spécification suivante, sans préjudice des dispositions du règlement (UE) n° 37/2010 de la Commission ⁽⁷⁾ relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale.

Toute information manquante doit être justifiée et il y a lieu d'expliquer, par exemple, pourquoi il est possible de soutenir qu'un niveau acceptable d'innocuité peut être garanti, même en l'absence de certaines études.»

(7) Règlement (UE) n° 37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale (JO L 15 du 20.1.2010, p. 1).