

PANDRH Guide version 01.21.03.2008

**Réseau panaméricain d'harmonisation
de la réglementation pharmaceutique (RPHRP)
Groupe de travail sur les vaccins (GTV)**

**PROPOSITION D'EXIGENCES HARMONISÉES POUR L'HOMOLOGATION
DES VACCINS DANS LA RÉGION DES AMÉRIQUES**

GUIDE D'APPLICATION

Introduction

Le présent guide d'application précise l'information concernant les documents d'appui cités dans le document des Exigences harmonisées pour l'homologation des vaccins dans la région des Amériques et fournit de l'information connexe.

L'information exigée pour l'homologation d'un vaccin est présentée dans cinq (5) modules qui faciliteront l'organisation de la documentation dont se compose le dossier. Elle suit les lignes directrices du Document technique commun (CTD) pour l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain, de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH). Le contenu devrait respecter les lignes directrices relatives aux vaccins publiées dans la Série de rapports techniques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Chaque pays a, conformément à sa législation en vigueur, son propre formulaire de demande d'homologation. Dans le document des Exigences harmonisées pour l'homologation des vaccins dans la région des Amériques, le Groupe de travail sur les vaccins du Réseau panaméricain d'harmonisation de la réglementation pharmaceutique a harmonisé l'information minimale que le demandeur doit soumettre. Étant donné leurs caractéristiques particulières, les vaccins doivent être toujours considérés comme des nouveaux produits aux fins d'homologation.

Certains pays considèrent que l'information sur les établissements de fabrication fait partie du dossier d'homologation, d'autres non, ce point variant selon la structure organisationnelle de l'Autorité nationale de réglementation.

MODULE I : INFORMATION ADMINISTRATIVE

L'information contenue dans ce module dépend de la législation de chaque pays. Voici quelques-unes des exigences requises :

- 1.1 **Table des matières** : La demande d'homologation des vaccins doit contenir une table des matières de l'information contenue dans chaque module.
- 1.2 **Formulaire de demande d'homologation** : Chaque pays possède un formulaire qui est conforme à sa législation. L'information minimale que doit contenir un tel formulaire est la suivante :
 - 1.2.1 **Nom commercial du vaccin** : Il s'agit du nom sous lequel le vaccin sera commercialisé.
 - 1.2.2 **Nom générique du vaccin** : Selon la dénomination acceptée par l'Organisation mondiale de la santé, la dénomination commune internationale ou les pharmacopées officielles reconnues dans le pays.
 - 1.2.3 **Concentration** : Il faut indiquer la concentration du principe actif ou des principes actifs du vaccin.
 - 1.2.4 **Forme pharmaceutique** : Indiquer la forme pharmaceutique du vaccin, par exemple s'il se présente sous la forme d'une solution injectable ou d'une poudre lyophilisée pour suspension injectable.
 - 1.2.5 **Directeur technique/professionnel technique responsable du produit** : Il s'agit du professionnel responsable du produit dans le pays où l'homologation est demandé. Dans certains cas, le professionnel est également responsable de la production et du contrôle de la qualité à l'usine de fabrication, et certains pays lui assignent aussi le nom de directeur pour le différencier du professionnel qui est seul responsable du produit aux yeux de l'Autorité nationale de réglementation. Il faut indiquer son nom, son adresse, son numéro de téléphone, son numéro de télécopieur, son adresse électronique, le numéro d'affiliation à sa corporation professionnelle, selon la législation en vigueur.
 - 1.2.6 **Représentant légal dans le pays** : Il s'agit de l'entreprise de représentation du produit qui est chargée de sa commercialisation dans le pays. Il faut déclarer le nom au complet, l'adresse, le numéro de téléphone, le numéro de télécopieur et l'adresse électronique. Certains pays de la région n'exigent pas que le représentant légal réside dans le pays pour demander l'homologation d'un produit.
 - 1.2.7 **Propriétaire du vaccin à l'échelle internationale** : Il faut indiquer le nom complet du propriétaire du vaccin, son adresse, son numéro de téléphone, son numéro de télécopieur et son adresse électronique.
 - 1.2.8 **Fabricant du (des) principe(s) actif(s)** : Indiquer le nom ou les noms, l'adresse, le numéro de téléphone, le numéro de télécopieur, l'adresse

électronique et le nom du (des) laboratoire(s) du (des) fabricant(s) du (des) principes actif(s) du vaccin.

- 1.2.9 **Fabricant du produit fini** : Indiquer le nom ou les noms, l'adresse, le numéro de téléphone, le télécopieur et l'adresse électronique du (des) laboratoire(s) qui fabrique(nt) le produit final.
- 1.2.10 **Autres laboratoires qui participent au processus de fabrication** : Lorsque le processus de fabrication se déroule partiellement dans un autre laboratoire, il faut indiquer le nom, l'adresse, le numéro de téléphone, le numéro de télécopieur et l'adresse électronique de celui-ci.
Pour les vaccins lyophilisés, il faut indiquer le nom, l'adresse, le numéro de téléphone, le numéro de télécopieur et l'adresse électronique du producteur du diluant.
- 1.2.11 **Responsable de la libération des lots du produit fini** : Il faut indiquer le nom et la fonction de la personne responsable de la libération des lots du vaccin.
- 1.2.12 **Présentation commerciale du vaccin** : Indiquer si le vaccin à commercialiser se présente sous forme de dose unitaire ou de doses multiples, s'il est distribué dans des emballages unitaires ou si l'emballage contient plusieurs unités, et si l'emballage contient un item supplémentaire, par exemple un dispositif de transfert.
- 1.2.13 **Voie d'administration** : Préciser la voie d'administration indiquée du vaccin.
- 1.2.14 **Conditions d'entreposage** : Indiquer la température appropriée de conservation ainsi que tout autre aspect jugé nécessaire, par exemple, le fait de protéger le vaccin de la lumière ou de ne pas le congeler.
- 1.2.15 **Condition associée à sa délivrance** : Selon la législation du pays, il faudra indiquer si l'administration du vaccin se fera dans des établissements de soins autorisés, dans des pharmacies ou si le produit sera vendu sur ordonnance facultative.
- 1.2.16 **Formulation qualitative-quantitative par unité de dose**
- 1.2.17 **Documents juridiques du produit** : L'information doit être dûment certifiée et authentifiée par les procédures légales en vigueur dans le pays d'origine et doit être délivrée par l'organisme correspondant.
- **Document autorisant le directeur technique/ professionnel technique responsable du produit** (conformément à la législation locale) : Document octroyé par le propriétaire du vaccin dans lequel sont indiqués tous les renseignements sur le professionnel qui sera responsable du produit dans le pays et qui est habilité à entreprendre les procédures réglementaires appropriées, dont l'homologation du vaccin.

- **Autorisation du représentant ou lettre de la représentation :**
Document octroyé par le propriétaire du vaccin qui autorise l'entreprise à le représenter et à commercialiser son vaccin dans le pays.
- **Certificat de produit pharmaceutique (CPF) :** selon le certificat modèle de l'OMS. Il vise les vaccins importés puisque c'est le certificat délivré par l'autorité de réglementation qui octroie l'homologation. Ce certificat inclut l'information pertinente sur le respect des bonnes pratiques fabrication (BPF) du laboratoire fabricant. Certains pays délivrent même un certificat de vente libre (CVL); dans un tel cas, il faudra aussi envoyer la certification liée aux BPF.
- **Certificat de Bonnes pratiques de fabrication attribué aux autres laboratoires qui participent au processus de production du vaccin,** par exemple les fabricants du (des) principe(s) actif(s), le fabricant du diluant, le laboratoire de conditionnement du produit fini, le responsable de l'étiquetage et de l'emballage ou celui qui participe à toute autre étape du processus. Il est important que le certificat de Bonnes pratiques de fabrication (BPF) précise les procédures auxquelles la certification est octroyée au sein de l'établissement visé.
- **Certificat de marque enregistrée** (facultatif)
- **Certificat de brevet d'invention** (conformément à la législation du pays)
- **Certificat de libération de lot :** Il s'agit du certificat de libération de lot délivré par l'Autorité nationale de réglementation du pays d'origine du produit ou par l'Autorité régionale de réglementation chargée de la libération du lot. Le certificat devra correspondre au lot d'échantillons fournis avec la demande d'homologation, le cas échéant.
- **Déclaration du fabricant** d'avoir inclus toute l'information pertinente pour l'évaluation du vaccin, que celle-ci soit favorable ou non à l'égard du produit. Les déclarations du fabricant devront indiquer tous les renseignements pertinents sur les essais toxicologiques et/ou cliniques incomplets ou abandonnés associées le cas échéant à des indications qui ne sont pas incluses dans la demande. Il faut présenter un document qui confirme que l'information fournie correspond à toutes les études réalisées, quels que soient leurs résultats.

1.3 Sommaire des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice :

- 1.3.1 **Sommaire des caractéristiques du produit :** Il faut fournir un sommaire des caractéristiques du vaccin évalué.
- 1.3.2 **Étiquetage et notice :** Il faut inclure le texte proposé pour le conditionnement du contenant intérieur, le conditionnement du contenant extérieur et pour la notice.

1.3.2.1 Étiquette du contenant intérieur : Il faut fournir le projet d'étiquette du contenant intérieur ou du contenant du vaccin. Cette dernière qui doit inclure au minimum l'information suivante :

- Nom commercial
- Nom générique
- Forme pharmaceutique
- Concentration, puissance ou titre viral
- Contenu/volume
- Volume/dose
- Nombre de doses par flacon (lorsqu'il s'agit d'une présentation multidoses)
- Voie d'administration
- Température d'entreposage (si la taille du contenant le permet)
- Avertissements
- Numéro du lot
- Date d'expiration
- Fabricant
- Numéro d'homologation

1.3.2.2 Étiquette du contenant extérieur : Inclure le texte de l'étiquette proposée pour l'emballage extérieur qui protège le contenant dans lequel se trouve le vaccin. Celui-ci doit inclure au minimum l'information suivante :

- Nom commercial
- Nom générique
- Forme pharmaceutique
- Concentration, puissance ou titre viral
- Contenu/volume
- Volume/dose
- Nombre de doses par flacon (lorsqu'il s'agit d'une présentation multidoses)
- Composition
- Déclaration d'excipients
- Conservation du produit
- Voie d'administration
- Instructions pour la préparation
- Mode d'emploi
- Avertissements
- Niveau de distribution
- Signes distinctifs : (certains pays demandent d'inclure un signe distinctif par type du produit, par exemple, une bande jaune pour les produits à usage pédiatrique).
- Numéro du lot
- Date d'expiration
- Nom et adresse du fabricant du produit fini
- Nom et adresse de l'entreprise d'emballage
- Nom et adresse du titulaire, du représentant ou du distributeur
- Nom du professionnel responsable
- Numéro d'homologation

1.3.2.3 Notice : Il faut inclure le texte proposé pour la notice du vaccin. La notice doit contenir au minimum l'information suivante :

- Nom commercial
- Nom générique
- Forme pharmaceutique
- Concentration, puissance ou titre viral
- Contenu/volume
- Volume/dose
- Nombre de doses par flacon (lorsqu'il s'agit d'une présentation multidoses)
- Composition
- Déclaration d'excipients
- Substrat cellulaire
- Voie d'administration
- Indications
- Schéma d'immunisation
- Mode d'emploi
- Précautions
- Avertissements
- Effets indésirables potentiellement associés à la vaccination et à l'immunisation
- Contre-indications
- Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement
- Conservation du produit/ conditions d'entreposage
- Nom et adresse du fabricant du produit fini
- Nom et adresse de l'entreprise d'emballage

1.3.2.4 Emballage final de commercialisation : Il faut envoyer les échantillons ou, à défaut, les maquettes des contenants intérieur et extérieur du vaccin, en incluant la notice et le matériel médical, ce qui permet de bien se représenter le vaccin et, le cas échéant, le matériel médical qui y est associé, et de vérifier qu'ils correspondent bien à la description des caractéristiques du vaccin évalué.

1.3.2.5 Monographie pour les professionnels de la santé : Il faut faire parvenir la monographie proposée du vaccin sera distribuée aux professionnels de la santé.

1.3.3 Échantillons

1.3.3.1 Échantillons du produit fini : Conformément à la législation du pays, les échantillons devront être envoyés aux fins d'évaluation.

1.3.3.2 Protocole résumé de production et de contrôle : Ce protocole doit être conforme au format recommandé par l'OMS, c'est-à-dire qu'il doit suivre les normes spécifiques pour la production et le contrôle du vaccin présenté pour l'homologation. Ces dernières sont publiées dans la Série de rapports techniques de l'OMS. S'il s'agit de vaccins innovateurs pour lesquels il n'existe pas encore de normes spécifiques de l'OMS, il faut alors expédier le modèle du protocole proposé aux fins d'évaluation ou le modèle de protocole qui aura été approuvé par l'Autorité nationale de réglementation du pays d'origine.

1.4 Liste des pays où le produit a déjà été homologué et sommaire des spécifications approuvées : Il s'agit de la liste des pays où le vaccin est déjà homologué au moment de faire la demande d'homologation, ou, à défaut, la liste des pays où la demande d'homologation est en cours d'examen. Si le produit a été homologué dans d'autres pays, il faut annexer le sommaire des caractéristiques ou des conditions en vertu desquelles l'Autorité nationale de réglementation en autorise la commercialisation.

1.5 Information concernant les experts : Il faut envoyer une déclaration signée par chacun des experts chargés de l'évaluation du produit sur le plan de la qualité, et des études non cliniques et cliniques. De plus, il faut annexer une synthèse de leur formation universitaire et de leur expérience de travail et déclarer toute relation professionnelle entre les experts et la personne qui sollicite une inscription au registre.

1.6 Évaluation du risque pour l'environnement : Il faut inclure l'évaluation des risques éventuels pour l'environnement en énonçant les indications ou les mises en garde qui doivent figurer sur l'étiquette du produit.

MODULE II : SOMMAIRES

L'objectif de ce module est de résumer l'information sur la qualité (chimique, pharmaceutique et biologique) ainsi que les données non cliniques et cliniques qui figurent dans les modules III, IV et V du dossier de demande d'homologation du vaccin. Les experts qui rédigent les sommaires doivent aborder avec objectivité les principales questions associées à la qualité du vaccin et études non cliniques et cliniques, et fournir tous les renseignements pertinents aux fins d'évaluation. De plus, ils doivent se fonder sur les tableaux pertinents inclus dans les modules III, IV et V. L'information contenue dans le module II devra être présentée dans l'ordre suivant :

2.1 Table des matières : Il s'agit d'inclure la table des matières de l'information scientifique contenue dans les modules II à V.

2.2 Introduction : C'est un sommaire sur le type de vaccin, la composition, le mécanisme d'action immunologique et l'indication proposée pour le vaccin.

2.3 Sommaire global de la qualité : il s'agit de présenter un sommaire global sur la qualité du vaccin, se rapportant aux aspects chimiques, pharmaceutiques et biologiques. Ce sommaire devra se fonder exclusivement sur l'information, les données et les justifications incluses dans le module III ou dans d'autres modules du document d'homologation. Le modèle à suivre est le suivant :

- Sommaire sur le principe actif
- Sommaire sur le produit fini

2.4 Aperçu de la partie non clinique : Il s'agit de présenter une évaluation complète et critique des résultats de l'évaluation du vaccin, par le biais d'études *in vivo* et *in vitro*, et de définir les caractéristiques du vaccin pour administration chez l'homme. L'information doit se présenter sous forme de résumés et de tableaux dans l'ordre suivant :

- Introduction

- Résumé des études de pharmacologie
- Résumé des études de pharmacologie sous forme de tableau
- Résumé des études de pharmacocinétique (s'il y a lieu)
- Résumé des études de pharmacocinétique sous forme de tableau (s'il y a lieu)
- Résumé des études toxicologiques
- Résumé des études toxicologiques sous forme de tableau

2.5 Sommaire non clinique : Il s'agit d'un sommaire des résultats des études de pharmacologie, de pharmacocinétique et de toxicologie effectuées *in vitro* et/ou *in vivo*. Le sommaire doit être objectif, écrit et sous forme de tableau et se présenter dans l'ordre suivant :

- Introduction
- Sommaire des études pharmacologiques
- Sommaire des études pharmacologiques sous forme de tableau
- Sommaire des études pharmacocinétiques (s'il y a lieu)
- Sommaire des études pharmacocinétiques sous forme de tableau (s'il y a lieu)
- Sommaire des études toxicologiques
- Sommaire des études toxicologiques sous forme de tableau

2.6 Aperçu de la partie clinique : L'aperçu doit se présenter sous forme d'analyse critique des résultats cliniques énoncés dans le sommaire clinique et dans le module V. Il faut inclure le sommaire du développement clinique du vaccin, le plan de l'étude pivot et les décisions se rapportant aux études cliniques et la réalisation de celles-ci. Il faut inclure un aperçu des conclusions cliniques et l'évaluation des risques et des avantages liés aux résultats des études cliniques et la justification des doses proposées. Il faut fournir tous les renseignements relatifs à l'efficacité et à l'innocuité, qui ont été recueillis au cours du développement du vaccin, de même que les problèmes qui restent à résoudre. L'information doit être présentée sous forme de sommaires et de tableaux dans l'ordre suivant :

- Introduction
- Table des matières
- Discussion détaillée sur le développement du produit
- Aperçu des études d'immunogénicité
- Aperçu des études d'efficacité
- Aperçu des études d'innocuité
- Conclusions du bilan risque-avantage
- Références bibliographiques

2.7 Sommaire clinique : Il s'agit du sommaire critique des résultats énoncés dans le module V. Le sommaire clinique doit englober le sommaire de toutes les études cliniques effectuées. De plus, il doit comporter un sommaire de chaque étude. Le sommaire de l'information clinique devra se faire dans l'ordre suivant :

- Introduction
- Table des matières
- Sommaire des études cliniques d'immunogénicité
- Sommaire des études cliniques d'efficacité
- Sommaire des études cliniques d'innocuité
- Références bibliographiques

MODULE III : INFORMATION SUR LA QUALITÉ (CHIMIQUE, PHARMACEUTIQUE ET BIOLOGIQUE)

3.1 Table des matières du module : Selon le schéma général décrit dans le *Document sur les exigences harmonisées pour l'homologation de vaccins dans la région des Amériques*.

3.2 Contenu : Correspond aux principes de base et aux exigences du ou des principes actifs du produit fini. Inclut les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques du développement, du procédé de fabrication, les certificats analytiques caractéristiques et propriétés, le contrôle de qualité, les spécifications et la stabilité de chacun des principes actifs et du produit fini, tel qu'indiqué ci-après :

3.2.1 Principe(s) actif(s) : L'information demandée ici ***devra être fournie individuellement pour chaque antigène*** dont est composé le vaccin.

3.2.1.1 Information générale, matériel biologique de départ et matières premières :

- **Nom du principe actif**, conformément à la monographie de l'OMS et à la pharmacopée, selon le cas.
- **Formule développée, formule moléculaire et masse moléculaire relative**, le cas échéant, par exemple de vaccins synthétiques, de polysaccharides ou de protéines. Dans ce cas, inclure un schéma de la séquence des acides aminés en indiquant les sites de glycosylation ou d'autres modifications et le poids moléculaire relative.
- **Description et caractérisation du principe actif**, y compris les propriétés physicochimiques et l'activité biologique.
- **Description générale du matériel biologique de départ** utilisé pour obtenir ou extraire le principe actif. Pour chaque élément de matériel biologique de départ, il faudra inclure un sommaire sur la sécurité virale du matériel.
 - **Souche** : Information sur l'origine, nombre de passages, identification, certificats d'analyse, procédés d'atténuation, obtention ou construction selon le type de vaccin, stabilité génétique de la souche.
 - **Systèmes de banques de semences/banques maîtresses/banques de travail** : Origine, identification, caractérisation, méthode d'élaboration, certificats d'analyse, recherche de contaminants, stabilité, contrôles et fréquence des essais, définition du nombre de passages. Dans le cas des banques de cellules, il faut démontrer que les caractéristiques des cellules demeurent inchangées lors des étapes utilisées dans la production et dans les étapes ultérieures.
 - **Utilisation d'œufs fécondés** : Information sur leur origine, identification, certificats de qualité.

- **Description générale des matières premières :** Doit tenir compte des matières premières utilisées dans le procédé d'élaboration, matières desquelles n'est pas dérivé directement le principe actif, telles que milieux de culture, sérum de veau foetal, etc. Des renseignements devront être fournis sur le(s) fabricant(s), les certificats de qualité, les contrôles effectués. Dans le cas des matières premières d'origine animale, il faut indiquer l'origine, les critères de sélection, le transport et la conservation et fournir le certificat de risque réduit de transmission d'agents associés à l'encéphalopathie spongiforme bovine.

3.2.1.2 Procédé de fabrication du principe actif :

- **Fabricant(s) :** Indiquer le nom, l'adresse et la (les) responsabilité(s) du (des) fabricant(s).
- **Description du procédé de fabrication du principe actif.** Il faudra fournir une description du procédé de fabrication qui inclut toutes les étapes de la fabrication. Un procédé typique de production d'un vaccin commence à partir d'un (de) flacon(s) de la banque de semences ou de cellules appropriée, y compris les cultures de cellules, la (les) récoltes(s), la purification, les réactions de modification (le cas échéant), le remplissage, l'entreposage et les conditions de transfert. Pour les procédés auxquels cela s'applique, il faut indiquer le nombre de passages.
- **Diagramme de flux du procédé de production,** qui illustre toutes les étapes de fabrication, y compris les procédés intermédiaires.
- **Description du système d'identification de lots :** Définition de lot à chaque étape du processus et lorsque des mélanges sont effectués. De plus, il faut fournir l'information sur l'échelle de la production et sur la taille des lots.
- **Identification des étapes critiques du procédé et des contrôles effectués,** depuis l'inoculation initiale jusqu'à l'obtention du principe actif, avec définition des paramètres opérationnels ou des aspects à contrôler durant les étapes critiques incluant leurs spécifications.
- **Description du procédé d'inactivation ou de détoxification** pour les vaccins pertinents. Méthodes et agents utilisés, paramètres contrôlés et étape de production au cours de laquelle il est effectué.
- **Description du procédé de purification :** méthode utilisée, réactifs et matériel utilisés, paramètres opérationnels contrôlés et spécifications établies. Conditions d'utilisation et de réutilisation des membranes et des colonnes chromatographiques, ainsi que les rapports des études de validation requises.

- **Description du procédé de conjugaison et/ou de modification** du principe actif, le cas échéant. Considérer en outre qu'il faut inclure l'information concernant l'origine et le contrôle de qualité du matériel de départ utilisé pour l'obtention de la matière employée comme protéine porteuse.
- **Stabilisation du principe actif** : Description des étapes réalisées pour stabiliser le principe actif, par exemple, ajout de stabilisants ou autres procédures, le cas échéant.
- **Retraitement**: Description des procédures établies pour le retraitement du principe actif ou de tout autre produit intermédiaire, critères et justification.
- **Procédure de remplissage du principe actif, contrôles du procédé, de l'entreposage et du transport** : Description de la procédure de remplissage du principe actif, contrôles effectués sur le procédé, critères d'acceptation, type de contenant et de fermeture utilisé pour l'entreposage du principe actif, conditions d'entreposage et de transport, le cas échéant.
- **Sélection et justification des étapes critiques** du procédé de fabrication, contrôles du procédé et critères d'acceptation.
- **Validation du procédé de fabrication** : Information sur les procédures de validation et/ou évaluation des procédures de fabrication, y compris le retraitement, l'établissement des étapes critiques et les critères d'établissement des limites de contrôle des étapes critiques.
- **Description des changements** : Décrire en détail et justifier les changements importants effectués lors du procédé de production du principe actif pendant son développement. Indiquer précisément le nombre de lots élaborés pendant le développement, l'échelle de production, l'utilisation de chacun des lots, par exemple étude de stabilité, étude non clinique ou clinique.

3.2.1.3 Caractérisation du principe actif : Présenter des données qui permettent de déterminer la structure et les caractéristiques physico-chimiques, immunologiques et biologiques du principe actif.

3.2.1.4 Contrôles de qualité effectués sur le principe actif

- **Description des procédures analytiques, validation et justification** des spécifications de qualité.
- **Uniformité de production** : Protocole sommaire de production et contrôle de trois lots consécutifs de principe actif, certificats d'analyse. Au cas où cette information ne figurerait pas dans le

protocole résumé du produit final, une analyse des résultats de ces lots en termes d'uniformité de production.

3.2.1.5 Étalon ou matériel de référence : Description détaillée des normes ou du matériel de référence utilisés et certificats d'analyse.

3.2.1.6 Contenant d'entreposage et son système fermeture pour le principe actif : Description complète du contenant et de son système de fermeture qui sera utilisé pour entreposer le principe actif jusqu'à son utilisation dans l'élaboration du produit fini. Il faut inclure l'identification de tout le matériel qui compose ce système ainsi que ses spécifications. Le cas échéant, discussion du type de matériel sélectionné en ce qui concerne la protection du principe actif contre l'humidité et la lumière.

3.2.1.7 Stabilité du principe actif

- **Protocole de l'étude de stabilité, résultats et conclusions :** Il faut inclure les conditions de l'étude, y compris toutes les conditions d'entreposage (température, humidité, éclairage ambiant), dans lesquelles on évalue le vaccin, la méthode analytique, les spécifications, les résultats et les conclusions.
- **Programme de stabilité** ou engagements liés à l'étude de la stabilité : Il s'agit de la poursuite de l'étude de stabilité, notamment le nombre de lots à incorporer chaque année dans l'étude et des essais à effectuer.
- **Entreposage et conditions de transport du principe actif**, le cas échéant : Décrire l'équipement utilisé, les zones et les édifices (s'il y a lieu) et les conditions d'expédition et d'entreposage.

3.2.2 Produit fini

3.2.2.1 Description et composition du produit fini : Il faut inclure la description du produit fini, sa composition avec le détail de chacun des composants, principe(s) actif(s) adjuvants, agents de conservation, stabilisants et excipients, et indiquer la fonction de chacun de ceux-ci. Dans le cas de produits lyophilisés, il faudra inclure également la description du diluant et du système d'emballage-fermeture employé pour le diluant.

3.2.2.2 Développement pharmaceutique : Information sur les études effectuées pour établir la forme pharmaceutique, la formulation, le procédé de fabrication et le système d'emballage-fermeture du vaccin à commercialiser. Les études décrites ici sont différentes des essais de contrôle de qualité périodiques qui sont effectués en fonction des spécifications du produit. Il faudra inclure les aspects suivants :

- **Principe actif, compatibilité avec le reste des composants du produit fini**, dont l'adjuvant, l'agent de conservation, les stabilisants,

le cas échéant.

- **Produit fini, développement de la formulation**, compte tenu de la voie d'administration proposée. Propriétés physicochimiques et biologiques du produit, avec mention des paramètres importants du développement du produit fini.
- **Développement du procédé de fabrication**, description de la sélection et optimisation du procédé de fabrication, en particulier des aspects critiques.
- **Système d'emballage-fermeture sélectionné**, Information sur le choix des matériaux, protection contre l'humidité et la lumière, compatibilité des matériaux.

3.2.2.3 Fabrication du produit fini

- **Fabricant** : Nom, adresse et responsabilités de chaque fabricant impliqué, y compris les laboratoires en sous-traitance, tant pour le procédé de fabrication que pour celui de contrôle.
- **Formulation du lot** : Il faudra fournir la formule du lot de production y compris une liste de tous les composants.
- **Description du procédé de fabrication** : Fournir un diagramme de flux du procédé, qui inclut toutes les étapes du procédé et indique les points d'incorporation du matériel dans le procédé. Identifier les étapes critiques et les points de contrôle du procédé, les produits intermédiaires et le produit final. En outre, il faudra inclure une description du procédé de fabrication, les procédés de contrôle et les points critiques identifiés.
- **Contrôle des étapes critiques et intermédiaires** : Essais et critères d'acceptation développés pour identifier les étapes critiques du procédé de fabrication et les modalités de contrôle.
- **Validation et/ou évaluation des procédés** : Description, documentation et résultats des études de validation et/ou évaluation du procédé de fabrication, y compris les étapes critiques ou essais critiques employés dans le procédé de fabrication. Il est également nécessaire de fournir de l'information concernant la sécurité virale du produit, le cas échéant.

3.2.2.4 Contrôle de l'adjuvant, de l'agent de conservation, des stabilisants et des excipients

- **Spécifications** : Il faudra fournir de l'information sur les spécifications de toutes les substances utilisées dans la formulation du produit fini mais différentes du principe actif.
- **Procédures analytiques** : Description ou référence bibliographique des méthodes utilisées pour le contrôle de ces substances.
- **Validation des procédures analytiques** utilisées pour le contrôle des

substances employées dans la formulation du produit final.

- **Justification des spécifications** des substances employées dans la formulation du produit final.
- **Substances d'origine humaine ou animale** : Il faudra fournir de l'information sur la source, l'origine, une description des essais de qualité réalisés, les spécifications, la détermination des agents adventices et la sécurité virale.
- **Emploi de nouvel adjuvant, agent de conservation, stabilisant et d'excipients** : Lorsqu'on emploie pour la première fois dans un vaccin à usage humain ou pour une nouvelle voie d'administration, il faudra fournir toute l'information sur la fabrication, la caractérisation et le contrôle ainsi que les données qui étayent la sécurité, données fondées sur des études cliniques et non cliniques appropriées pour le principe actif utilisé.

3.2.2.5 Contrôle du produit fini

- **Spécifications** : Il faudra déclarer les spécifications du produit fini.
- **Procédures analytiques (les résumés ou références ne sont pas acceptés)** : Information sur les procédures analytiques utilisées pour le contrôle de qualité du produit fini.
- **Validation des procédures analytiques** : Information sur la validation des procédures analytiques du produit fini, y compris les données expérimentales.
- **Constance et analyse des lots** : Il faudra fournir les protocoles de production et de contrôle d'au moins trois lots de produit fini et une analyse des résultats de ces lots en termes de constance dans la production.
- **Caractérisation et/ou détermination des impuretés** selon le cas, conformément à la méthode de fabrication du vaccin soumis pour homologation.
- **Justification des spécifications** : Il faudra fournir une justification des spécifications proposées pour le produit fini.

3.2.2.6 Étalons et matériel de référence : Fournir l'information concernant les normes et/ou le matériel de référence utilisés lors des essais de contrôle du produit fini.

3.2.2.7 Description du système emballage-fermeture utilisé pour le produit fini : Décrire en détail le type et la forme de l'emballage et le système de fermeture dans lequel se trouve le produit fini, y compris les matériaux qui les constituent et les spécifications de qualité.

3.2.2.8 Stabilité du produit fini

- **Protocoles et résultats de l'étude de stabilité qui justifient la période de validité proposée :** Fournir l'étude de stabilité qui respecte la législation en vigueur dans chaque pays, y compris le protocole de l'étude, les spécifications, les méthodes analytiques, une description détaillée de l'emballage et du système de fermeture du produit évalué, les conditions d'entreposage (température et humidité relative ambiante), les résultats d'au moins trois lots du produit fini élaborés à partir de lots différents du principe actif, les conclusions et la période de validité proposée. Les études de stabilité doivent être contresignées par le professionnel responsable de l'étude.
Il est important de pouvoir disposer d'études additionnelles qui permettent de connaître la stabilité du vaccin aux étapes intermédiaires de la méthode de fabrication qui nécessitent des températures distinctes de la température de la conservation, des études à des températures extrêmes, de photosensibilité ou autres selon le type de vaccin, études qui testent au moins trois lots. Pour les vaccins lyophilisés, démontrer la compatibilité entre le vaccin lyophilisé et le diluant.
- **Programme d'études de stabilité post-homologation :** Inclure le programme de stabilité ou les engagements sur de futures études de stabilité à réaliser à l'étape de la commercialisation du produit fini, y compris le nombre de lots à incorporer dans l'étude chaque année et les essais analytiques à effectuer. Ces résultats seront envoyés périodiquement pour l'actualisation de l'information de stabilité du vaccin évalué.
- **Description des procédures utilisées pour garantir la chaîne du froid :** Décrire en détail les mesures prises pour garantir les conditions appropriées de température et d'humidité pour le transport du produit fini de son lieu de production au lieu de vente final, y compris toutes les étapes de l'entreposage et de la distribution, et indiquer les contrôles effectués dans chacune des étapes; cette description doit être signée par le professionnel qui en est responsable.

3.2.A ANNEXES : Quelques autorités demandent d'inclure dans les annexes du Module III l'information suivante :

3.2.A.1 Équipement et installations : Diagramme illustrant le flux de production, y compris le matériel, le personnel, les déchets et les produits intermédiaires en relation avec les zones de fabrication. Information sur les zones adjacentes en relation avec la protection et le maintien de l'intégrité du vaccin.

Il faudra fournir également de l'information sur tous les produits élaborés et/ou manipulés dans les mêmes zones que le produit soumis pour homologation ainsi que la description des procédures pour éviter la contamination croisée des locaux et de l'équipement.

3.2.A.2 Évaluation des agents adventices au regard de la sécurité :

Information additionnelle et détaillée de l'évaluation, au regard de la sécurité du produit, des agents adventices tant d'origine virale que non virale.

MODULE IV : RAPPORTS NON CLINIQUES

Les études non cliniques effectuées devront s'aligner sur les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), Guide sur l'évaluation non clinique des vaccins, Série de rapports techniques, n° 927, OMS, 2005 ou guide en vigueur à ce jour.

4.1 Table des matières du module

4.2 Rapports d'études

4.2.1 Pharmacologie

4.2.1.1 Études pharmacodynamiques (immunogénicité du vaccin)

4.2.1.2 Études pharmacodynamiques des adjuvants (s'il y a lieu)

4.2.2 Pharmacocinétique

4.2.2.1 Études pharmacocinétiques : Le cas échéant, selon le type de vaccin ou quand de nouvelles substances sont utilisées dans la formulation du produit, ou que sont utilisées de nouvelles voies d'administration ou des formes pharmaceutiques qui nécessitent une évaluation pharmacocinétique appropriée.

4.2.3 Toxicologie

4.2.3.1 Toxicologie générale : Il faut présenter de l'information sur les aspects suivants :

- Conception de l'étude et justification du modèle animal
- Espèces animales utilisées, âge et taille des groupes
- Dose, voie d'administration et groupes de contrôle
- Paramètres surveillés
- Tolérance locale

4.2.3.2 Toxicologie spéciale (selon le cas)

- Recherches immunologiques spéciales
- Études de toxicité sur des populations spéciales
- Études de génotoxicité et de cancérogénicité : le cas échéant.
- Études de toxicité dans la reproduction : pour les vaccins qui doivent être administrés à des femmes enceintes ou à des individus en âge de procréer.

4.2.4. Considérations spéciales

4.2.4.1 Vaccins atténués, évaluation de l'élimination (« shedding ») éventuelle du micro-organisme, par les voies naturelles d'excrétion.

4.2.4.2 En cas de nouvelles substances incorporées dans la formulation (nouveaux adjuvants, stabilisants, additifs), en cas d'autres voies d'administration du vaccin et de nouveaux vaccins mixtes, il faudra présenter les études toxicologiques pertinentes.

MODULE V : RAPPORTS D'ÉTUDES CLINIQUES

Les études cliniques devront s'aligner sur les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), *Guide sur l'évaluation clinique des vaccins : perspective réglementaire*, Série de rapports techniques, n° 924, OMS, 2005, ou guide en vigueur à ce jour, et lignes directrices réglementaires de chaque pays.

Généralités

Avant d'entamer les études cliniques, il faut connaître à fond l'épidémiologie des pathogènes ou de la maladie d'intérêt pour la population étudiée, ce qui permettra de définir statistiquement la taille de l'échantillon requis pour réaliser les études et pondérer la portée des résultats d'efficacité et de sécurité.

Toutes les études cliniques doivent satisfaire aux normes internationales en matière de bonnes pratiques cliniques.

Les études cliniques destinées à évaluer l'efficacité clinique d'un vaccin qui contient un ou plusieurs nouveaux antigènes peuvent nécessiter une population de taille beaucoup plus importante que celle requise pour les vaccins aux antigènes déjà connus et déjà évalués. Il est raisonnable d'exiger seulement des études d'immunogénicité et d'innocuité pour les vaccins qui contiennent des antigènes déjà connus et utilisés à grande échelle et pour lesquels des corrélats de protection ont été bien établis.

5.1 Tables des matières du module

5.2 Contenu : Rapports d'études cliniques

5.2.1. Études de phase I : Elles visent à définir l'innocuité et la réactogénicité du vaccin, ainsi qu'à obtenir des données préliminaires sur l'immunogénicité. La posologie et la voie d'administration doivent être évaluées en fonction de ces paramètres. En général, ces études sont menées en petits groupes d'adultes en bonne santé (50-200), immunocompétents, qui présentent un faible risque d'infection par le vaccin ou de complications associées.

5.2.2. Études de phase II : Une fois que les études de la phase I sont complétées ou que l'on a obtenu suffisamment de données démontrant des résultats satisfaisants, on peut entamer des études de phase II. La principale distinction entre les phases I et II est que les études de la Phase II impliquent un nombre important (200-600) de sujets et qu'elles sont habituellement contrôlées et randomisées. Les objectifs principaux de ces études consistent à démontrer l'immunogénicité du (des) composant(s) actif(s) et l'innocuité parmi la population cible (principalement des enfants en bonne santé).

Les études de phase II devraient définir la posologie optimale, le calendrier de vaccination et, surtout, établir le profil d'innocuité avant de passer à la Phase III.

5.2.3. Études de phase III : Les études de phase III sont des études menées à grande échelle conçues pour fournir des données sur l'efficacité et l'innocuité du vaccin. Ces études sont habituellement réalisées sur de grandes populations pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la (des) formulation(s) du (des) composant(s) actif(s) sur le plan immunologique. On peut utiliser pour ces études des milliers de sujets (cet aspect sera défini par les critères d'évaluation de l'étude); des données sérologiques sont recueillies sur au moins un sous-groupe de la population immunisée dans le but d'établir une corrélation entre l'efficacité clinique et l'immunogénicité, ce qui n'est pas toujours possible.

Le type de vaccin et d'autres facteurs pertinents (incidence de la maladie, marqueurs immunologiques et innocuité) détermineront la durée du suivi de ces études et le nombre de participants.

Les études cliniques de phase III devront être effectuées en utilisant au moins trois (3) lots à l'échelle industrielle ou à une échelle de production qu'on utilisera habituellement par la suite (dans la majorité des pays).

5.2.4. Considérations spéciales : En fonction du type de vaccin, d'autres études cliniques d'immunogénicité, d'efficacité et de réactogénicité, l'évaluation de l'élimination (« shedding ») du micro-organisme en cas de vaccins vivants, l'interaction avec d'autres vaccins et l'interférence avec des anticorps maternels pourraient être requises.

5.2.5. Adjuvants : Évidence et justification scientifique de l'utilisation de l'adjuvant, le cas échéant.

5.2.6. Études de phase IV : En fonction du type de demande d'homologation, de l'approbation dans d'autres pays ou selon le type de vaccin, on exigera un protocole pour les études de phase IV ou les résultats d'études déjà effectuées.

Pour les nouveaux vaccins, il faudra présenter un plan de pharmacovigilance.

5.2.7. En cas de vaccins élaborés par de nouveaux producteurs et en cas de vaccins combinés : Il faudra fournir l'information correspondante aux études d'extrapolation de l'efficacité (« bridging study ») effectuées pour assurer que le vaccin évalué n'est pas inférieur au vaccin de référence, confirmant l'immunogénicité, la réactogénicité, l'innocuité et l'efficacité le cas échéant.

5.3 Références bibliographiques

BIBLIOGRAPHIE

- Guidance for Industry. ICH M4: Organization of CTD. August, 2001. Center of Biological Evaluation and Research (FDA)
- Guidance for Industry. ICH M4Q: The CTD -Quality. August 2001. Center of Drugs Evaluation and Research (FDA)
- Guidance for Industry. ICH M4S: The CTD- Safety. August, 2001. Center of Biological Evaluation and Research, Center of Drugs Evaluation and Research (FDA)
- Guidance for Industry. ICH M4E: The CTD- Efficacy. August, 2001. Center of Biological Evaluation and Research, Center of Drugs Evaluation and Research (FDA)
- Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. In WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second Report. Geneva. WHO, 1992. TRS No. 822: 31-46.
- Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. WHO Technical Report Series 924, 2005.
- Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series 927, 2005.
- Guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products. Geneva. WHO, 2003 (WHO/BCT/QSD/03.01)
- Griffiths E, Knezevic I. Assuring the quality and safety of vaccines: regulatory expectations for licensing and batch release. In: Robinson A, Cranage M, Hudson M, eds. Methods in molecular medicine: vaccine protocols. Totowa New Jersey. Humana Press, 2003, 353-376.
- Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials, Volume 2 Updated edition: Good manufacturing practices and inspection. World Health Organization. Geneva, 2004.
- Requirements harmonized for the Sanitary Registration of Vaccines in the Region. PAHO, 1999 (unpublished document)
- Tabulation of the survey: Requirements for the Sanitary Registration of vaccines. Working group of Vaccines of the Network PANDRH. Prepared in September, 2005. (unpublished document)