



Organisation
panaméricaine
de la santé



Bureau régional de
l'Organisation mondiale de la santé

PANDRH Proposition 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**

INTRODUCTION

La responsabilité de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des vaccins incombe en premier lieu au fabricant. Les autorités nationales de réglementation (ANR) de chaque pays doivent de surcroît établir des procédures visant à s'assurer que les produits et les fabricants satisfont aux critères établis.

Les vaccins sont des médicaments d'origine biologique qui ont une certaine variabilité intrinsèque. De plus, ils se caractérisent par des processus de fabrication complexes, sont administrés à des populations entières d'enfants, d'adolescents et d'adultes en bonne santé, et leur qualité ne peut être évaluée uniquement sur la base de tests sur le produit final. Il est donc recommandé aux ANR d'établir un système de réglementation spécifique pour ce type de médicaments.

Une fonction fondamentale de ANR es d'évaluer la qualité, l'efficacité et la sécurité des vaccins, et donc d'en autoriser l'usage, la distribution et la commercialisation, ce qui implique qu'elles doivent émettre un certificat d'homologation ou une autorisation de mise en marché.

Pour homologuer un vaccin, les ANR doivent d'abord d'établir placer les conditions aux auxquelles les demandeurs doivent se conformer. Ces exigences sont en fait l'information qui doit figurer au dossier associé à la demande et établissent que le vaccin a franchi avec succès les étapes de la recherche, du développement, de la production et du contrôle de qualité en plus de celle des essais cliniques. Ces données permettent de documenter les niveaux de qualité, d'innocuité et d'efficacité requis afin d'en autoriser l'usage pour la santé humaine.

Un autre aspect important à considérer durant le processus d'évaluation d'un vaccin est que l'établissement fabricant doit satisfaire aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).

L'ANR doit disposer d'une base légale et réglementaire solide, qui lui permette d'exercer ses fonctions avec indépendance, transparence et autorité; son personnel doit donc être formé en conséquence et posséder l'expérience nécessaire pour l'évaluation des dossiers soumis.

PRÉAMBULE

Pendant la quatrième conférence du Réseau panaméricain d'harmonisation de la réglementation pharmaceutique (RPHRP), tenue en mars 2005 en République dominicaine, il a été proposé de créer le Groupe de travail sur les vaccins (GTV), a été proposé en réponse à un besoin d'élaborer des documents homogènes dans ce domaine. Ce groupe a été constitué en juin 2005. Lors de sa première réunion, tenue en juin 2005 au Panamá, le Groupe a défini sa mission, ses objectifs et son plan de travail. Il s'est fixé comme tâche prioritaire d'élaborer des exigences harmonisées pour l'homologation des vaccins dans la région des Amériques, en adoptant comme documents de base celui sur Les exigences pour l'homologation des médicaments élaboré par le Groupe de travail de l'homologation du Réseau PANDRH, le document élaboré en 1999 par l'Organisation panaméricaine de la santé (OPS) sur les exigences pour l'homologation des vaccins et les exigences des pays représentés, Argentine, Brésil, Cuba et Panamá,.

À partir de l'information recueillie à la première réunion, une enquête diagnostic a été distribuée à tous les pays de la région afin de connaître les exigences de chaque pays. Cette information a été colligée par le secrétariat de l'OPS, à Washington (D.C.) aux États-Unis.

À sa deuxième réunion, tenue en décembre 2005 à Caracas au Venezuela, le Groupe de travail sur les vaccins a passé en revue toute l'information envoyée par 16 pays de la région : Argentine, Brésil, Chili, Colombie, Costa Rica, Cuba, Équateur, Guatemala, Honduras, Mexique, Nicaragua, Panamá, Paraguay, République dominicaine, Uruguay et Venezuela.

Conformément aux objectifs du RPHRP visant à harmoniser les lignes directrices et compte tenu de l'ensemble de la documentation susmentionnée et d'autres documents tels que le document technique commun (CTD) de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) et la série de rapports techniques de l'Organisation mondiale de la santé, une première version du document sur les exigences harmonisées pour l'homologation des vaccins dans la région a été élaborée en avril 2006 à Ottawa au Canada et envoyée pour examen par les membres du GTV; le Groupe en a discuté à sa troisième réunion, en juin 2006. En outre, pendant les mois de juillet, d'août et de septembre 2006, on a élaboré la version finale du Guide d'application du document intitulé : Proposition d'exigences harmonisées pour l'homologation des vaccins dans les Amériques, qui apporte des précisions quant aux justificatifs demandés.

Le présent document comprend cinq (5) modules, conformément aux règles établies par le CTD de l'ICH. Ces modules ont été adaptés en fonction des particularités associées à

l'homologation des vaccins.

MODULE I : INFORMATION ADMINISTRATIVE ET JURIDIQUE

MODULE II : SOMMAIRES

MODULE III : QUALITÉ
(CHIMIQUE, PHARMACEUTIQUE ET BIOLOGIQUE)

MODULE IV : RAPPORTS DES ÉTUDES PRÉCLINIQUES

MODULE V : RAPPORTS DES ÉTUDES CLINIQUES

Par ailleurs, l'évaluation du dossier doit tenir compte des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la production et le contrôle du vaccin en question ainsi que des BPF, des guides d'évaluation clinique et non clinique publiés par l'intermédiaire de la série de rapports techniques de l'OMS.

Afin de fournir de l'information complémentaire sur les exigences harmonisées pour l'homologation des vaccins dans la région des Amériques, un document annexe a été élaboré à titre de guide d'application.

OBJECTIF

Le présent document a pour objectif d'établir l'information harmonisée requise pour le demandeur d'une homologation des vaccins à usage humain dans la région des Amériques. Ce document permettra donc de s'assurer que les données exigées demandé soient les mêmes pour tous les pays; le processus en sera d'autant facilité ainsi que, par conséquent, la disponibilité de vaccins. On peut donc prévoir à plus long terme une homologation valable dans plusieurs pays, qui permettra de faire une utilisation plus efficace des ressources techniques et économiques disponibles dans la région.

PORTÉE

Ce document s'applique à tous les vaccins à usage humain qui seront homologués,

indépendamment du pays où ils sont fabriqués, qu'ils soient ou non homologués dans leur pays d'origine, et tient compte de la législation en vigueur dans le pays où sera demandé l'homologation.

GLOSSAIRE

Les définitions utilisées dans le présent document s'appliquent au Document sur les exigences harmonisées pour l'homologation des vaccins dans la région des Amériques et à son guide d'application. Elles ont été incluses dans le présent glossaire selon l'ordre alphabétique.

Banque cellulaire maîtresse : Culture de cellules caractérisées, d'origine connue, qui sont réparties dans des contenants ou des fioles, lors d'une même opération, de façon à en assurer l'uniformité et la stabilité durant l'entreposage. La banque cellulaire maîtresse est habituellement stockée à des températures $\leq -70^{\circ}\text{C}$. Quelques pays utilisent la dénomination « banque primaire ».

Banque de cellules de travail : Culture de cellules provenant d'une banque cellulaire maîtresse qui sont destinées à la préparation de cultures de production. La banque de cellules de travail est habituellement entreposée à des températures $\leq -70^{\circ}\text{C}$. Quelques pays utilisent la dénomination « banque secondaire ».

Bonnes pratiques de fabrication (BPF) : Ensemble de procédures et de pratiques destinées à garantir la production uniforme et contrôlée de lots de produits pharmaceutiques, selon les normes de qualité appropriées à l'usage prévu et conformément aux conditions exigées pour leur commercialisation.

Développement du produit : Correspond à toutes les études réalisées pour démontrer que la dose, la formulation, le processus de fabrication et le système de fermeture ainsi que les qualités microbiologiques sont appropriés en fonction de l'utilisation prévue pour le but recherché.

Forme pharmaceutique : Forme ou état physique sous lequel est préparé un produit pour en faciliter le fractionnement, le dosage, la posologie, l'administration ou l'emploi.

Homologation sanitaire : Appelé dans quelques pays : autorisation de mise en marché. Procédure par laquelle l'autorité nationale de réglementation accorde l'autorisation correspondante au produit en question, pour sa commercialisation et sa distribution dans le pays.

Lot : Ensemble de contenants finals de produit fini, hermétiquement fermés, qui sont homogènes en ce qui concerne le risque uniforme de contamination croisée au cours des processus de remplissage et de lyophilisation. Par conséquent, tous les contenants finals doivent avoir été remplis à partir d'un seul lot final en vrac au cours d'une seule séance de travail et, le cas échéant, lyophilisés dans des conditions normalisées d'une même chambre.

Matériel biologique de départ : Toute substance d'origine biologique, telle que des micro-organismes, des organes et des tissus d'origine végétale ou animale, des cellules ou fluides d'origine humaine ou animale et les constructions cellulaires biotechnologiques comme des substrats cellulaires recombinants ou non.

Matières premières : Toute substance utilisée dans la fabrication ou l'extraction du principe actif, mais de laquelle ne dérive pas directement le principe actif, par exemple : milieux de culture, sérum de fœtus de veau fœtal, etc.

Niveau de distribution : Se dit des limites établies pour la circulation ou la distribution du médicament, la mention pouvant être, par exemple la suivante : « Pour l'usage exclusif des hôpitaux », « vente sur ordonnance médicale », « vente libre » ou autres.

Période de validité : Période durant laquelle on s'attend à ce que le vaccin conserve ses spécifications de qualité établies lors dans l'homologation sanitaire, s'il est correctement entreposé selon les recommandations du fabricant, conformément à ce que démontrent les études de stabilité effectuées sur le vaccin. Aussi connue sous l'appellation : Meilleur avant ou Date d'expiration.

Principe actif du vaccin : Sont les substances antigéniques (ou leurs composantes), capables de provoquer chez l'homme une activité active et spécifique contre un agent infectieux, ses antigènes ou ses toxines.

Produit à homologuer : Le document sur les exigences harmonisées pour l'homologation des vaccins dans la région des Amériques et son guide d'application énoncent les exigences d'homologation de vaccins, les termes vaccin ou produit étant interchangeables.

Produit final en vrac (final bulk) : Tout produit qui a franchi toutes les étapes du traitement, y compris la formulation, à l'exception de l'emballage final.

Produit fini : Forme pharmaceutique qui a franchi toutes les étapes de fabrication, y compris le conditionnement dans le contenant final.

Protéine porteuse ou porteur (carrier) : Protéine, essentiellement utilisée dans les vaccins polysaccharidiques conjugués, à laquelle est fixé le polysaccharide, afin d'augmenter la réponse immunitaire au vaccin et en modifier le type.

Validation : Série de procédures ou d'actions documentées, conformes aux principes des Bonnes pratiques de fabrication, qui démontre que les processus, équipements, matériaux, activités et/ou systèmes satisfont aux spécifications et aux qualités préétablies.

MODULE I : INFORMATION ADMINISTRATIVE

L'information contenue dans ce module dépend de la législation de chaque pays.

1.1 Table des matières (modules 1 à 5)

1.2 Formulaire de demande d'homologation du vaccin

- 1.2.1 **Nom de propriété industrielle ou nom commercial du vaccin**
- 1.2.2 **Nom générique du vaccin**
- 1.2.3 **Concentration**
- 1.2.4 **Forme pharmaceutique**
- 1.2.5 **Directeur technique/Responsable sanitaire** : Nom, adresse, téléphone, fax, courriel.
- 1.2.6 **Représentant légal dans le pays** : Nom, adresse, téléphone, fax, courriel.
- 1.2.7 **Propriétaire à l'échelle internationale de l'autorisation de mise en marché** : Nom, adresse, téléphone, fax, courriel.
- 1.2.8 **Fabricant du (des) principe(s) actif(s)** : Nom, adresse, téléphone, fax, courriel.
- 1.2.9 **Fabricant du produit fini** : Nom, adresse, téléphone, fax, courriel.
- 1.2.10 **Autres laboratoires qui participent au processus de fabrication** : Nom, adresse, téléphone, fax, courriel.
- 1.2.11 **Responsable de la libération des lots du produit fini**
- 1.2.12 **Présentation commerciale du vaccin**
- 1.2.13 **Voie d'administration**
- 1.2.14 **Conditions d'entreposage ou de conservation**
- 1.2.15 **Conditions associées à sa délivrance**
- 1.2.16 **Formulation qualitative-quantitative de chaque dose**
- 1.2.17 **Documents juridiques du produit** : L'information doit être dûment certifiée en vertu des procédures en vigueur dans le pays d'origine et/ou

de l'entité correspondante.

- Document autorisant le directeur technique/professionnel technique responsable du produit
- Autorisation du représentant
- Certificat de produit pharmaceutique (CPF)
- Certificat de bonnes pratiques de fabrication d'autres laboratoires qui participent au processus de production du vaccin
- Certificat de marque enregistrée (facultatif)
- Certificat de brevet d'invention (conformément à la législation du pays)
- Certificat de libération de lot délivré par l'ANR (produits importés)
- Attestation du fabricant relative à l'inclusion de l'ensemble des données pertinentes et à leur exactitude.

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

1.3.1 Sommaire des caractéristiques du produit

1.3.2 Étiquetage, notice et monographie

- 1.3.2.1 Étiquette du contenant intérieur
- 1.3.2.2 Étiquette du contenant extérieur
- 1.3.2.3 Notice
- 1.3.2.4 Emballage final de commercialisation
- 1.3.2.5 Monographie pour les professionnels de la santé ou information pour ordonnance sous forme totale ou abrégée

1.3.3 Échantillons et maquettes

- 1.3.3.1 Échantillon du produit fini (conformément à la législation de chaque pays)
- 1.3.3.2 Protocole Sommaire de production et de contrôle de lots

1.4 Liste des pays dans lesquels le produit a déjà été homologué et Sommaire des caractéristiques approuvées

1.5 Information sur les experts

1.6 Évaluation du risque pour l'environnement

MODULE II : SOMMAIRES

2.1 Table générale des matières

2.2 Introduction

2.3 Sommaire global de la qualité

- Introduction
- Sommaire sur le principe actif
- Sommaire sur le produit final

2.4 Aperçu des études non cliniques

2.5 Sommaire des études non cliniques

- 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 des études cliniques

- 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 des études cliniques

- 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

3.2 Contenu

3.2.1 Principe(s) actif(s) : L'information contenue ici doit être envoyée pour chaque principe actif que contient le vaccin

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

- Nom commercial et/ou dénomination générique du principe actif
- Formule de structure, formule moléculaire et masse moléculaire relative (le cas échéant)
- Description et caractérisation du principe actif
- Certificats analytiques avalisés par le fabricant et le demandeur de l'autorisation
- Description générale du matériel biologique de départ
 - Souche
 - Système de banques de semences/maîtresses/ de travail
 - Œufs embryonnés
- Description générale des matières premières

3.2.1.2 Processus de fabrication du principe actif

- Fabricant(s)
- Description du procédé de fabrication
- Diagramme de flux du procédé de fabrication
- Description du système d'identification de lots
- Identification des étapes critiques du procédé et des contrôles effectués
- Description du procédé d'inactivation ou de détoxification
- Description du procédé de purification
- Description de procédé de conjugaison
- Stabilisation du principe actif
- Retraitement
- Procédure de remplissage du principe actif, contrôles du procédé
- Sélection et justification des étapes critiques
- Validation du procédé de fabrication
- Description des changements

3.2.1.3 Caractérisation du principe actif

3.2.1.4 Contrôles de qualité effectués sur le principe actif

- Description des procédures analytiques, validation et justification des spécifications

3.2.1.5 Étalons ou matériel de référence

3.2.1.6 Contenant d'entreposage et son système de fermeture, pour l'entreposage du principe actif

3.2.1.7 Stabilité du principe actif

- Protocole de l'étude de stabilité, résultats et conclusions
- Programme de stabilité post-approbation
- Entreposage et conditions de transport du principe actif

3.2.1.8 Constance de la production du principe actif

3.2.2 Produit fini

3.2.2.1 Description et composition du produit fini

3.2.2.2 Développement pharmaceutique

- Principe actif
- Produit fini
- Développement du procédé de fabrication
- Système d'emballage-fermeture, compatibilité
- Justification de la formule qualitative-quantitative finale

3.2.2.3 Fabrication du produit fini

3.2.2.3.1 Fabricant

3.2.2.3.2 Formulation du lot

3.2.2.3.3 Description du procédé de fabrication

3.2.2.3.4 Contrôle des étapes critiques et intermédiaires

3.2.2.3.5 Processus de validation et/ou évaluation des procédés

3.2.2.3.6 Description du système d'identification des lots

3.2.2.4 Contrôle d'adjuvant, d'agent de préservation, de stabilisants et d'excipients

3.2.2.4.1 Spécifications

3.2.2.4.2 Procédures analytiques

3.2.2.4.3 Validation des procédures analytiques

3.2.2.4.4 Justification des spécifications

3.2.2.4.5 Substances d'origine humaine ou animale

3.2.2.4.6 Emploi de nouveaux adjuvants, agents de conservation, stabilisants et excipients

3.2.2.5 Contrôle du produit fini

3.2.2.5.1 Spécifications

3.2.2.5.2 Procédures analytiques

3.2.2.5.3 Certificats analytiques avalisés par le fabricant et le demandeur de l'autorisation

3.2.2.5.4 Validation des procédures analytiques

3.2.2.5.5 Constance et analyse des lots

3.2.2.5.6 Détermination et caractérisation d'impuretés

3.2.2.5.7 Justification des spécifications

3.2.2.6 Étalons et matériel de référence

3.2.2.7 Système d'emballage-fermeture

- Spécifications du contenant intérieur et du contenant extérieur
- Essais et évaluation des matériaux d'emballage

3.2.3 Stabilité

3.2.3.1 Protocole de l'étude de stabilité, résultats et conclusions

- Pour les contenants lyophilisés, présenter l'étude de stabilité du contenant lyophilisé, du diluant et du produit une fois reconstitué
- Thermostabilité, le cas échéant

3.2.3.2 Programme de stabilité post-approbation

3.2.3.3 Description des procédures pour garantir la chaîne du froid

3.2.A ANNEXES : Quelques autorités demandent que soit incluse dans les annexes du Module III l'information suivante :

3.2.A.1 Équipement et installations

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

3.3 Références bibliographiques

MODULE IV : RAPPORTS DES ÉTUDES NON CLINIQUES

Les études non cliniques effectuées devront suivre les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), Guide sur l'évaluation non clinique des vaccins, Série des rapports techniques, N° 927, OMS, 2005 ou 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 (dans le cas des nouveaux adjuvants, nouvelles voies d'administration)

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 témoins
- Paramètres surveillés
- Tolérance locale

4.2.3.2 Toxicologie spéciale (pour les vaccins pertinents)

- Recherches immunologiques spéciales
- Études de toxicité sur des populations spéciales
- Études de génotoxicité et cancérogénicité

4.2.3.3 Toxicité de nouvelles substances incorporées dans la formulation (nouveaux adjuvants, stabilisateurs, additifs)

4.2.4 Considérations spéciales

4.2.4.1 Dans le cas des vaccins atténués, évaluation de l'excrétion (« shedding ») éventuelle du micro-organisme

4.2.4.2 Toxicité de nouvelles substances incorporées dans la formulation (nouveaux adjuvants, stabilisateurs, additifs), autres voies d'administration ou nouveaux vaccins combinés; il faudra présenter les études toxicologiques pertinentes.

4.3 Références bibliographiques

MODULE V : RAPPORTS D'ÉTUDES CLINIQUES

Il faut considérer l'information en fonction des lignes directrices de l'OMS. Guide de l'OMS sur l'évaluation clinique de vaccins : perspective réglementaire (SIT OMS 924, 2005 ou guide en vigueur), et lignes directrices de chaque pays en matière de réglementation.

5.1 Table des matières du module

5.2 Contenu : Rapports d'études cliniques

5.2.1 Études de phase I

5.2.2 Études de phase II

5.2.3 Études de phase III

5.2.4 Considérations spéciales

5.2.5 Adjuvants

5.2.6 Études Phase IV – Plan de pharmacovigilance (s’il y a lieu)

5.2.7 En cas de vaccins élaborés par de nouveaux producteurs et de vaccins combinés : Études démontrant que le vaccin n’est pas inférieur.

5.2.8 Interférences avec d’autres vaccins

5.3 Références bibliographiques

ABRÉVIATIONS

ANR : Autorité nationale de réglementation; aussi appelée agence nationale de réglementation (ANR) et autorité de réglementation des médicaments (ARM)

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

CIH : Conférence internationale sur l’harmonisation

CPF : Certificat de produit pharmaceutique

CVL : Certificat de vente libre

DCI : Dénomination commune internationale

DTC : Document technique commun de la CIH

GTV : Groupe de travail sur les vaccins

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPS : Organisation Panaméricaine de la Santé

RPHRP : Réseau Panaméricain d'Harmonisation de la Réglementation Pharmaceutique