RPHRP Document technique No. 1

Réseau Panaméricain d'Harmonisation de la Réglementation Pharmaceutique

Groupe de travail sur les vaccins

Exigences harmonisées pour l'homologation des vaccins dans la Région des Amériques et guide d'application

Organisation panaméricaine de la Santé
Bureau régional de l'Organisation mondiale de la Santé

RED PARF PANDRH

RPHRP Document technique No. 1

Réseau Panaméricain d'Harmonisation de la Réglementation Pharmaceutique

Groupe de travail sur les vaccins

Exigences harmonisées pour l'homologation des vaccins dans la Région des Amériques et guide d'application

Washington, DC
Mai 2010

Organisation panaméricaine de la Santé
Bureau régional de l'
Organisation mondiale de la Santé
RED PARF
PANDRH

Bibliothèque du siège social de la OPS – Catalogage avant publication

Exigences harmonisées pour l'homologation des vaccins dans la région des Amériques et Guide d'application
RPHRP Document technique No. 1
ISBN 978 92 75 23083 1

Également publié en espagnol sous le titre :
Requisitos armonizados para el registro de vacunas en la Región de las Américas y Guía para la preparación de una solicitud de registro sanitario
Red PARF Documento Técnico No. 1
ISBN 978 92 75 33083 8

Également publié en anglais sous le titre :
Harmonized requirements for the licensing of vaccines in the Americas and Guidelines for preparation of application
PANDRH Technical Document No. 1
ISBN 978 92 75 13083 4

Le présent document a été discuté et approuvé par la Ve Conférence du Réseau panaméricain sur l'harmonisation de la réglementation pharmaceutique tenue en novembre 2008 à Buenos Aires, Argentine.

© Organisation panaméricaine de la Santé 2010

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer la présente publication à l'adresse suivante : [Health Systems based on Primary Health Care Area / Medicines and Technologies], Pan American Health Organization, 525 23rd Street, NW, Washington, DC, USA (+202-974-3644; télécopieur : +202-974-3610; courriel : cortesan@paho.org). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'Organisation panaméricaine de la Santé – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées à Knowledge Management and Communication, à l'adresse ci-dessus (télécopie : +202-974-3652; courriel : pubrights@paho.org).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation panaméricaine de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou de leurs limites.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation panaméricaine de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation panaméricaine de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation panaméricaine de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE 1 : EXIGENCES HARMONISEES POUR L'HOMOLOGATION DES VACCINS DANS LA REGION DES AMERIQUES 1
INTRODUCTION 3
PREAMBULE 3
OBJECTIF 4
PORTEE 4
MODULE 1. INFORMATION ADMINISTRATIVE ET JURIDIQUE 5
MODULE 2. SOMMAIRES 6
MODULE 3. QUALITE (ASPECTS CHIMIQUE, PHARMACEUTIQUE ET BIOLOGIQUE) 7
MODULE 4. RAPPORTS DES ETUDES NON CLINIQUES 9
MODULE 5. RAPPORTS DES ETUDES CLINIQUES 10
CHAPITRE 2 : GUIDE D'APPLICATION 11
INTRODUCTION 13
MODULE 1. INFORMATION ADMINISTRATIVE ET JURIDIQUE 13
MODULE 2. SOMMAIRES 17
MODULE 3. QUALITE (ASPECTS CHIMIQUE, PHARMACEUTIQUE ET BIOLOGIQUE) 19
MODULE 4. RAPPORTS DES ETUDES NON CLINIQUES 24
MODULE 5. RAPPORTS DES ETUDES CLINIQUES 25
GLOSSAIRE 27
ABREVIATIONS 29
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 31
REMERCIEMENTS 33

CHAPITRE 1 :
EXIGENCES HARMONISEES POUR L'HOMOLOGATION DES VACCINS DANS LA REGION DES AMERIQUES

INTRODUCTION

La responsabilité de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des vaccins incombe en premier lieu au fabricant. L'autorité nationale de réglementation (ANR) de chaque pays doit, quant à elle, établir des procédures visant à s'assurer que les produits et les fabricants satisfont à des critères préétablis.

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 grandes cohortes 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 d'une ANR est d'évaluer la qualité, l'efficacité et la sécurité des vaccins pour 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 établir les exigences auxquelles les demandeurs sont tenus de se conformer. Ces exigences sont en fait l'information qui doit figurer au dossier associé à la demande et qui établit 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 celles des essais cliniques. De telles 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 les sites de production doivent satisfaire aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).

L'ANR doit disposer d'une base juridique et réglementaire solide, qui lui permette d'exercer ses fonctions avec indépendance, transparence et autorité. Son personnel doit donc être formé adéquatement et acquérir l'expérience nécessaire pour l'évaluation des dossiers soumis.

PREAMBULE

Pendant la quatrième conférence du Réseau panaméricain sur 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), pour palier l'absence de documents harmonisés pour ce type de produit. 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 RPHRP, 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, soit l'Argentine, le Brésil, Cuba et le Panamá.

À partir de l'information recueillie lors de la première réunion, un sondage diagnostique a été distribué 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 : l'Argentine, le Brésil, le Chili, la Colombie, le Costa Rica, Cuba, l'Équateur, le Guatemala, le Honduras, le Mexique, le Nicaragua, le Panamá, le Paraguay, la République dominicaine, l'Uruguay et le 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 et envoyée pour examen par les membres du GTV. Le Groupe en a discuté à sa troisième réunion, tenue à Ottawa, au Canada, 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 intitulée : *Proposition d'exigences harmonisées pour l'homologation des vaccins dans les Amériques*, qui apporte des précisions quant aux exigences documentaires.

Par la suite, le document a été rendu public pour commentaires avec des versions anglaise et française. En octobre 2008, lors d'une réunion conjointe des ANRs et de l'industrie visant à analyser les commentaires reçus,

l'utilisation de la numérotation du CTD de l'ICH est apparue comme étant la plus importante suggestion. La version finale a été présentée pour approbation lors de la cinquième conférence du Réseau panaméricain sur l'harmonisation de la réglementation pharmaceutique (RPHRP) tenue en novembre 2008 en Argentine.

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 1. INFORMATION ADMINISTRATIVE ET JURIDIQUE

MODULE 2. SOMMAIRES

MODULE 3. QUALITE (ASPECTS CHIMIQUE, PHARMACEUTIQUE ET BIOLOGIQUE)

MODULE 4. RAPPORTS DES ETUDES NON CLINIQUES

MODULE 5. RAPPORTS DES ETUDES 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 une demande d'homologation de vaccins à usage humain dans la région des Amériques. Ce document permettra donc de s'assurer que les données exigées soient les mêmes pour tous les pays; le processus en sera d'autant facilité et permettra donc d'accroître la disponibilité des vaccins. On espère arriver, à plus long terme, à une homologation valable dans plusieurs pays, qui permettra une utilisation plus efficace des ressources techniques et économiques disponibles dans la région.

PORTEE

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 demandée l'homologation.

MODULE 1. INFORMATION ADMINISTRATIVE ET JURIDIQUE

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

1.1 Table des matières (modules 1 à 5)

1.2 Formulaire de demande d'homologation du vaccin

1.2.1 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

1.2.6 Représentant légal dans le pays

1.2.7 Propriétaire à l'échelle internationale de l'autorisation de mise en marché

1.2.8 Fabricant du (des) principe(s) actif(s)

1.2.9 Fabricant du produit fini

1.2.10 Autres laboratoires qui participent au processus de fabrication

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 Formulation qualitative-quantitative de chaque dose

1.2.16 Documents juridiques du produit

- Document autorisant le directeur technique/professionnel technique responsable du produit
- Autorisation du représentant
- Certificat de produit pharmaceutique (CPP)
- Certificat(s) de bonnes pratiques de fabrication (BPF)
- Certificat de marque déposée (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 et 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 des lots

1.4 Liste des pays dans lesquels le produit a déjà été homologué

1.5 Information sur les experts

1.6 Évaluation du risque environnemental

MODULE 2. SOMMAIRES

2.1 Table générale des matières

2.2 Introduction

2.3 Sommaire global de la qualité

Introduction

2.3.S Sommaire sur le principe actif

2.3.P Sommaire sur le produit final

2.4 Aperçu des études non cliniques

2.5 Aperçu des études cliniques

Introduction

Table des matières

2.5.1 Discussion détaillée sur le développement du produit

2.5.2 Aperçu des études d'immunogénicité

2.5.4 Aperçu des études d'efficacité

2.5.5 Aperçu des études d'innocuité

2.5.6 Conclusions sur le rapport risques-avantages

2.5.7 Références bibliographiques

2.6 Sommaire des études non cliniques

2.6.1 Introduction

2.6.2 Sommaire des études pharmacologiques

2.6.3 Sommaire des études pharmacologiques sous forme de tableau

2.6.4 Sommaire des études pharmacocinétiques (le cas échéant)

2.6.5 Sommaire des études pharmacocinétiques sous forme de tableau (le cas échéant)

2.6.6 Sommaire des études toxicologiques

2.6.7 Sommaire des études toxicologiques sous forme de tableau

2.7 Sommaire des études cliniques

Introduction

Table des matières

2.7.2 Sommaire des études cliniques d'immunogénicité

2.7.3 Sommaire des études cliniques d'efficacité

2.7.4 Sommaire des études cliniques d'innocuité

2.7.5 Références bibliographiques

MODULE 3. QUALITE (ASPECTS CHIMIQUE, PHARMACEUTIQUE ET BIOLOGIQUE)

3.1 Table des matières du module

3.2 Contenu

3.2.S Principe(s) actif(s)

3.2.S.1 Information générale, matériel biologique de départ et matières premières

3.2.S.1.1 Nom commercial et/ou dénomination générique du principe actif

3.2.S.1.2 Formule structurale et moléculaire et masse moléculaire relative (le cas échéant)

3.2.S.1.3 Description et caractérisation du principe actif

3.2.S.1.4 Description générale du matériel biologique de départ

- Souche
- Système de banques de semences, de cellules mères et de cellules de travail
- Œufs embryonnés

3.2.S.1.5 Description générale des matières premières

3.2.S.1.6 Certificats analytiques avalisés par le fabricant et le demandeur de l'autorisation

3.2.S.2 Processus de fabrication du principe actif

3.2.S.2.1 Fabricant(s)

3.2.S.2.2 Description du procédé de fabrication

- Diagramme de flux du procédé de fabrication
- Description du système d'identification de lots
- Description du procédé d'inactivation ou de détoxification
- Description du procédé de purification
- Description du procédé de conjugaison
- Stabilisation du principe actif
- Retraitement
- Procédure de remplissage du principe actif, contrôles du procédé

3.2.S.2.3 Contrôle de qualité du matériel

3.2.S.2.4 Identification des étapes critiques du procédé et des contrôles effectués. Sélection et justification des étapes critiques

3.2.S.2.5 Validation du procédé de fabrication. Description des changements

3.2.S.3 Caractérisation du principe actif

3.2.S.4 Contrôles de qualité effectués sur le principe actif

3.2.S.4.1 Spécifications

3.2.S.4.2 Procédés analytiques

3.2.S.4.3 Validation des procédés analytiques

3.2.S.4.4 Données d'analyse et d'uniformité des lots

3.2.S.4.5 Justification des spécifications

3.2.S.5 Étalons ou matériel de référence

3.2.S.6 Système d'emballage-fermeture

3.2.S.7 Stabilité du principe actif

3.2.S.7.1 Protocole de l'étude de stabilité, résumé et conclusions

3.2.S.7.2 Programme de stabilité post-approbation

3.2.S.7.3 Résultats de l'étude de stabilité

3.2.S.7.4 Entreposage et conditions de transport du principe actif

3.2.S.8 Uniformité de production du principe actif

3.2.P Produit fini

3.2.P.1 Description et composition du produit fini

3.2.P.2 Développement pharmaceutique

3.2.P.2.1 Principe actif

3.2.P.2.2 Produit fini

3.2.P.2.3 Développement du procédé de fabrication

3.2.P.2.4 Système d'emballage-fermeture, compatibilité

3.2.P.2.7 Justification de la formulation qualitative-quantitative finale

3.2.P.3 Fabrication du produit fini

3.2.P.3.1 Fabricant

3.2.P.3.2 Formulation du lot

3.2.P.3.3 Description du procédé de fabrication

3.2.P.3.4 Contrôle des étapes critiques et intermédiaires

3.2.P.3.5 Validation et/ou évaluation des procédés

3.2.P.3.6 Description du système d'identification des lots

3.2.P.4 Contrôle de l'adjuvant, de l'agent de préservation, des stabilisants et des excipients

3.2.P.4.1 Spécifications

3.2.P.4.2 Procédés analytiques

3.2.P.4.3 Validation des procédés analytiques

3.2.P.4.4 Justification des spécifications

3.2.P.4.5 Substances d'origine humaine ou animale

3.2.P.4.6 Emploi de nouveaux adjuvants, agents de conservation, stabilisants ou excipients

3.2.P.5 Contrôle du produit fini

3.2.P.5.1 Spécifications

3.2.P.5.2 Procédés analytiques

3.2.P.5.3 Validation des procédés analytiques

3.2.P.5.4 Données d'analyse et d'uniformité des lots

3.2.P.5.5 Identification et caractérisation des impuretés

3.2.P.5.6 Justification des spécifications

3.2.P.5.7 Certificats analytiques avalisés par le fabricant et le demandeur de l'autorisation

3.2.P.6 Étalons et matériel de référence

3.2.P.7 Système d'emballage-fermeture

- Spécifications des emballages primaire et secondaire
- Essais et évaluation du matériel d'emballage

3.2.P.8 Stabilité

3.2.P.8.1 Protocole de l'étude de stabilité, résumé et conclusions

- Pour les produits lyophilisés, présenter l'étude de stabilité du produit lyophilisé, du diluant et du produit reconstitué
- Thermostabilité (le cas échéant)

3.2.P.8.2 Programme de stabilité post-approbation

3.2.P.8.3 Résultats des études de stabilité

3.2.P.8.4 Description des procédures mises en place pour garantir le maintien de la chaîne du froid

3.2.A Appendices Certaines ANR demandent que soit incluse dans les annexes du Module 3 l'information suivante :

3.2.A.1 Équipements et installations

3.2.A.2 Évaluation des agents adventices au regard de l'innocuité

3.3 Références bibliographiques

MODULE 4. RAPPORTS DES ETUDES NON CLINIQUES

Les études non cliniques effectuées devront suivre les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), *Guidelines on non-clinical evaluation of vaccines*, WHO Technical Report Series 927, 2005 ou celles en vigueur au moment de la soumission de la demande.

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 (le cas échéant)

4.2.2 Pharmacocinétique

4.2.2.1 Études pharmacocinétiques (dans le cas des nouveaux adjuvants ou de nouvelles voies d'administration)

4.2.3 Toxicologie

4.2.3.1 Toxicologie générale. Il faut présenter des données 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 ayant fait l'objet d'un suivi
- Tolérance locale

4.2.3.2 Toxicologie spéciale (le cas échéant)

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

- Études de toxicité pour la reproduction

4.2.3.3 Toxicité de nouvelles substances incluses 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

4.3 Références bibliographiques

MODULE 5. RAPPORTS DES ETUDES CLINIQUES

- Il faut considérer l'information en fonction des lignes directrices de l'OMS : *Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations,* WHO Technical Report Series 924, 2005, ou la version en vigueur au moment de la soumission, et des lignes directrices réglementaires de chaque pays.

5.1 Table des matières du module

5.2 Contenu : Rapports d'études cliniques

- Études de phase I
- Études de phase II
- Études de phase III
- Considérations spéciales
- Adjuvants
- En cas de vaccins élaborés par de nouveaux producteurs et de vaccins combinés : Études de non infériorité
- Interférence avec d'autres vaccins

5.3 Rapports sur les études cliniques

5.3.6 Études de phase IV – Plan de pharmacovigilance (le cas échéant)

5.4 Références bibliographiques

CHAPITRE 2 :
GUIDE D'APPLICATION

INTRODUCTION

Le présent guide d'application précise l'information sur la documentation d'appui citée dans le document des *Exigences harmonisées pour l'homologation des vaccins dans la région des Amériques* et incluse dans le chapitre 1 de ce document.

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 sur l'harmonisation de la réglementation pharmaceutique a harmonisé l'information minimale que le demandeur doit présenter. Étant donné leurs caractéristiques particulières, les vaccins doivent être toujours considérés comme de nouveaux produits aux fins d'homologation.

Certains pays considèrent que l'information sur les sites de fabrication fait partie du dossier d'homologation, d'autres non, selon la structure organisationnelle de l'ANR.

MODULE 1. INFORMATION ADMINISTRATIVE ET JURIDIQUE

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

1.1 Table des matières (modules 1 à 5). 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 du vaccin. 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/Responsable sanitaire. Il s'agit du professionnel responsable du produit dans le pays où l'homologation est demandée. Il faut indiquer son nom, son adresse, son numéro de téléphone, son numéro de télécopieur, son adresse de courriel, le numéro d'affiliation à sa corporation professionnelle, selon la législation en vigueur.

1.2.6 Représentant légal pour 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 de courriel. Certains pays de la région n'exigent pas que le représentant légal soit établi dans le pays pour demander l'homologation d'un produit.

1.2.7 Propriétaire á l'échelle internationale de l'autorisation de mise en marché. Il faut indiquer le nom complet du propriétaire du vaccin, son adresse, son numéro de téléphone, son numéro de télécopieur et son adresse de courriel.

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 de courriel 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 de courriel du (des) laboratoire(s) qui fabrique(nt) le produit final.

1.2.10 Autres laboratoires qui contribuent au processus de fabrication des lots du produit fini. 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 de courriel 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 de courriel 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 ou de conservation. 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 Formulation qualitative-quantitative de chaque dose.

1.2.16 Documents juridiques du produit. L'information doit être dûment certifiée et authentifiée par les procédures juridiques en vigueur dans le pays d'origine et doit être délivrée par l'organisme correspondant. Afin de ne pas retarder la soumission des dossiers d'homologation, ces documents peuvent être soumis pendant le processus d'évaluation puisque de telles démarches sont généralement longues.

- Document autorisant le directeur technique/professionnel technique responsable du produit. Ce document est requis selon la législation locale. Il s'agit d'un document produit 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. Document produit par le propriétaire du vaccin qui autorise l'entreprise à le représenter et à commercialiser son vaccin dans le pays.
- Certificat de produit pharmaceutique (CPP). Selon le certificat modèle de l'OMS, ce document vise les vaccins importés puisque c'est le certificat délivré par l'ANR qui homologue le vaccin. Ce certificat inclut l'information pertinente sur le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) du laboratoire fabricant. Certains pays délivrent 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 d'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 le type de fabrication au sein de l'établissement visé pour lequel la certification est émise.
- Certificat de marque déposée (facultatif)
- Certificat de brevet d'invention (conformément à la législation du pays).
- Certificat de libération de lot émis par l'ANR (produits importés). Il s'agit du certificat de libération de lot délivré par l'ANR 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.
- Attestation du fabricant relative à l'inclusion de l'ensemble des données pertinentes et à leur exactitude. Le dossier soumis doit en effet inclure toutes les données pertinentes à l'évaluation du vaccin, qu'elles lui soient favorables ou non. Les déclarations du fabricant devront indiquer tous les renseignements pertinents sur les essais toxicologiques et/ou cliniques incomplets ou abandonnés ou les essais complétés 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, notice et monographie. Les textes proposés pour les étiquettes des emballages primaire et secondaire ainsi pour la notice doivent être soumis.

1.3.2.1 Étiquetage de l'emballage primaire. Il faut fournir le projet d'étiquette de l'emballage primaire, soit le récipient contenant le 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 multidose)
- Voie d'administration
- Température d'entreposage (si la taille du contenant permet de l'indiquer)
- Avertissements
- Numéro du lot
- Date d'expiration
- Fabricant
- Numéro d'homologation

1.3.2.2 Étiquette de l'emballage secondaire. Inclure le texte de l'étiquette proposée pour l'emballage secondaire 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 multidose)
- Composition
- Déclaration d'excipients
- Conservation du produit
- Voie d'administration
- Instructions pour la préparation
- Mode d'emploi
- Avertissements

- 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 multidose)
- 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 pendant la grossesse et 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 emballages primaire et secondaire du vaccin, en incluant la notice et le matériel médical accessoire, ce qui permet d'avoir une représentation juste du vaccin et, le cas échéant, du matériel médical qui lui 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 ou information pour ordonnance sous forme complète et abrégée. Il faut faire parvenir la monographie proposée du vaccin qui sera distribuée aux professionnels de la santé.

1.3.3 Échantillons et maquettes

1.3.3.1 Échantillons du produit fini (conformément à la législation de chaque pays). Des échantillons devront être expédiés à l'ANR à des fins d'analyse.

1.3.3.2 Protocole sommaire de production et de contrôle de lots. 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'ANR du pays d'origine.

1.4 Liste des pays dans lesquels le produit a déjà été homologué 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'ANR en autorisé la commercialisation.

1.5 Information sur les experts. Il faut envoyer une déclaration signée par chacun des experts chargés de l'évaluation du produit sur le plan de la qualité ainsi que 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 demandeur de l'homologation.

1.6 Évaluation du risque pour l'environnement. Il faut inclure l'évaluation des risques éventuels pour l'environnement que peuvent représenter l'utilisation ou la disposition du vaccin ainsi les indications ou les mises en garde qui doivent figurer sur l'étiquette du produit.

MODULE 2. SOMMAIRES

L'objectif de ce module est de résumer l'information sur la qualité (aspects chimique, pharmaceutique et biologique) ainsi que les données non cliniques et cliniques qui figurent dans les modules 3, 4 et 5 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 aux 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 3, 4 et 5. L'information contenue dans le module II devra être présentée dans l'ordre suivant :

2.1 Table générale des matières. Il s'agit d'inclure la table des matières de l'information scientifique contenue dans les modules 2 à 5.

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 :

Introduction

2.3.S Sommaire sur le principe actif

2.3.P Sommaire sur le produit final

2.4 Aperçu des études non cliniques. 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 usage humain. L'information doit se présenter sous forme de résumés et de tableaux 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

2.5 Aperçu des études cliniques. 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 à la réalisation de celles-ci. Il faut inclure un aperçu des conclusions cliniques et l'évaluation des risques et des avantages associés 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:

Introduction

Table des matières

2.5.1 Discussion détaillée sur le développement du produit

2.5.2 Aperçu des études d'immunogénicité

2.5.4 Aperçu des études d'efficacité

2.5.5 Aperçu des études d'innocuité

2.5.6 Conclusions sur le rapport risques-avantages

2.5.7 Références bibliographiques

2.6 Sommaire des études non cliniques. Il s'agit d'un sommaire des résultats des études de pharmacologie, de pharmacocinétique et de toxicologie effectuées *in vitro* et/ou *in vitro*. Le sommaire doit être objectif, incluant un résumé écrit et des tableaux et se présenter dans l'ordre suivant :

2.6.1 Introduction

2.6.2 Sommaire des études pharmacologiques

2.6.3 Sommaire des études pharmacologiques sous forme de tableau

2.6.4 Sommaire des études pharmacocinétiques (le cas échéant)

2.6.5 Sommaire des études pharmacocinétiques sous forme de tableau (le cas échéant)

2.6.6 Sommaire des études toxicologiques

2.6.7 Sommaire des études toxicologiques sous forme de tableau

2.7 Sommaire des études cliniques. 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

2.7.2 Sommaire des études cliniques d'immunogénicité

2.7.3 Sommaire des études cliniques d'efficacité

2.7.4 Sommaire des études cliniques d'innocuité

2.7.5 Références bibliographiques

MODULE 3. QUALITE (ASPECTS 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 et du produit fini. Inclut les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques du développement, du procédé de fabrication, les certificats analytiques, les caractéristiques et les 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.S Principe(s) actif(s). L'information demandée ici devra être fournie individuellement pour chaque antigène inclus dans le vaccin.

3.2.S.1 Information générale, matériel biologique de départ et matières premières

3.2.S.1.1 Nom commercial et/ou dénomination générique du principe actif. Conformément à la monographie de l'OMS et à la pharmacopée, selon le cas.

3.2.S.1.2 Formule de structure, formule moléculaire et masse moléculaire relative (le cas échéant). Par exemple pour des vaccins synthétiques ou conjugués, inclure un schéma de la séquence des acides aminés en indiquant les sites de glycosylation ou d'autres modifications et le poids moléculaire relatif.

3.2.S.1.3 Description et caractérisation du principe actif. Inclure les propriétés physicochimiques et l'activité biologique.

3.2.S.1.4 Description générale des matières premières. Pour chaque élément de matériel biologique de départ, il faudra inclure un sommaire sur sa sécurité virale.

- 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.
- Système de banques de semence, de cellules – mères et 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 passages requis pour la production et dans les passages suivants.
- Œufs embryonnés : Information sur leur origine, identification, certificats de qualité.

3.2.S.1.5 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 fœtal, 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.S.1.6 Certificats analytiques avalisés par le fabricant et le demandeur de l'autorisation.

3.2.S.2 Processus de fabrication du principe actif

3.2.S.2.1 Fabricant(s). Indiquer le nom, l'adresse et la (les) responsabilité(s) du (des) fabricant(s).

3.2.S.2.2 Description du procédé de fabrication. 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, et comprend 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 transport. Pour les procédés auxquels cela s'applique, il faut indiquer le nombre de passages.

- Diagramme de flux du procédé de fabrication. Il doit illustrer 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.
- Description du procédé d'inactivation ou de détoxification (le cas échéant). Décrire les méthodes et les agents utilisés et les paramètres contrôlés et indiquer l'étape de production au cours de laquelle il est effectué.
- Description de procédé de purification. Décrire la méthode, les réactifs et le matériel utilisés, les paramètres opérationnels contrôlés et les spécifications établies, les conditions d'utilisation et de réutilisation des membranes et des colonnes chromatographiques, ainsi que les rapports des études de validation qui y sont associées.
- Description de procédé de conjugaison (le cas échéant). Indiquer toute modification du principe actif. Considérer en outre qu'il faut inclure l'information concernant l'origine et le contrôle de qualité des matières premières utilisées pour l'obtention de la substance employée comme protéine porteuse.
- Stabilisation du principe actif. Description des procédés établis 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. Description du procédé 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.

3.2.S.2.3 Contrôle de qualité du matériel.

3.2.S.2.4 Identification des étapes critiques du procédé et des contrôles effectués. Sélection et justification des étapes critiques, 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.

3.2.S.2.5 Validation du procédé de fabrication. Description des changements. 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.

3.2.S.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.S.4 Contrôles de qualité effectués sur le principe actif

3.2.S.4.1 Spécifications

3.2.S.4.2 Procédés analytiques

3.2.S.4.3 Validation des procédés analytiques

3.2.S.4.4 Données d'analyse et d'uniformité des lots

3.2.S.4.5 Justification des spécifications

3.2.S.5 Étalons ou matériel de référence. Description détaillée des étalons ou du matériel de référence utilisés et certificats d'analyse.

3.2.S.6 Système d'emballage-fermeture. 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, justifier le type de matériel sélectionné au regard de la protection du principe actif contre l'humidité et la lumière.

3.2.S.7 Stabilité du principe actif

3.2.S.7.1 Protocole de l'étude de stabilité, résumé 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, le sommaire des résultats et les conclusions.

3.2.S.7.2 Programme de stabilité post-approbation. Il s'agit de la poursuite de l'étude de stabilité, notamment le nombre de lots à incorporer chaque année dans l'étude et les essais à effectuer.

3.2.S.7.3 Résultats de l'étude de stabilité. Inclure les données complètes de chaque lot évalué au cours des études de stabilité.

3.2.S.7.4 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.S.8 Uniformité de production du principe actif. Protocole sommaire de production et contrôle de trois lots consécutifs de principe actif et les certificats d'analyse, dans le cas où cette information ne figurerait pas dans le protocole résumé du produit final. De plus, inclure une analyse des résultats de ces lots en termes d'uniformité de production.

3.2.P Produit fini

3.2.P.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 d'eux. 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.P.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 de routine qui sont effectués en fonction des spécifications du produit. Il faudra inclure les aspects suivants :

3.2.P.2.1 Principe actif. Compatibilité avec les autres composants du produit fini, dont l'adjuvant, l'agent de conservation et les stabilisants, selon le cas.

3.2.P.2.2 Produit fini. Développement de la formulation, compte tenu de la voie d'administration proposée. Propriétés physicochimiques et biologiques du produit, avec mention des paramètres pertinents du développement du produit fini.

3.2.P.2.3 Développement du procédé de fabrication. Description de la sélection et de l'optimisation du procédé de fabrication, en particulier pour les aspects critiques.

3.2.P.2.4 Système d'emballage-fermeture, compatibilité. Information sur le choix des matériaux, protection contre l'humidité et la lumière, compatibilité des matériaux.

3.2.P.2.7 Justification de la formule qualitative-quantitative finale

3.2.P.3 Fabrication du produit fini

3.2.P.3.1 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.

3.2.P.3.2 Formulation du lot. Il faudra fournir la formulation du lot de production industrielle y compris une liste de tous les composants.

3.2.P.3.3 Description du procédé de fabrication. Fournir un diagramme de flux du procédé, qui inclut toutes les étapes du procédé et y indiquer les points d'incorporation du matériel.

Identifier les étapes critiques et les points de contrôle, les produits intermédiaires et le produit final. En outre, il faudra inclure une description écrite du procédé de fabrication, des procédés de contrôle et des points critiques identifiés.

3.2.P.3.4 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.

3.2.P.3.5 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.P.3.6 Description du système d'identification des lots. Définition du lot dans la phase de remplissage, de lyophilisation (le cas échéant) et d'emballage.

3.2.P.4 Contrôle de l'adjuvant, de l'agent de préservation, des stabilisants et des excipients

3.2.P.4.1 Spécifications. Il faudra fournir de l'information sur les spécifications de toutes les substances, autre que le principe actif, utilisées dans la formulation du produit fini.

3.2.P.4.2 Procédés analytiques. Description ou référence bibliographique des méthodes utilisées pour le contrôle de ces substances.

3.2.P.4.3 Validation des procédés analytiques. Inclure l'information sur les méthodes analytiques utilisées pour le contrôle des substances employées dans la formulation du produit final.

3.2.P.4.4 Justification des spécifications. Inclure cette information pour les substances employées dans la formulation du produit final.

3.2.P.4.5 Substances d'origine humaine ou animale. Il faudra fournir de l'information sur la source, l'origine, la description des essais de qualité réalisés, les spécifications, la recherche des agents adventices et la sécurité virale.

3.2.P.4.6 Emploi de nouveaux adjuvants, agents de conservation, stabilisants ou excipients. Lorsqu'on emploie une substance 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.P.5 Contrôle du produit fini

3.2.P.5.1 Spécifications. Il faudra déclarer les spécifications du produit fini.

3.2.P.5.2 Procédés analytiques. Information sur les procédés analytiques utilisés pour le contrôle de qualité du produit fini. Pour les méthodes qui ne figurent pas dans une pharmacopée, les résumés ou références ne sont pas acceptés. Des renseignements supplémentaires peuvent être requis.

3.2.P.5.3 Validation des procédés analytiques. Information sur la validation des procédés analytiques du produit fini, y compris les données expérimentales.

3.2.P.5.4 Données d'analyse et d'uniformité 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 d'uniformité de la production.

3.2.P.5.5 Détermination et caractérisation des impuretés. Selon le cas, conformément à la méthode de fabrication du vaccin soumis pour homologation.

3.2.P.5.6 Justification des spécifications. Il faudra fournir une justification des spécifications proposées pour le produit fini.

3.2.P.5.7 Certificats analytiques avalisés par le fabricant et le demandeur de l'autorisation.

3.2.P.6 Étalons et matériel de référence. Fournir l'information concernant les étalons et/ou le matériel de référence utilisés lors des essais de contrôle du produit fini.

3.2.P.7 Système d'emballage-fermeture. 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, les spécifications et les tests d'évaluation des emballages primaire et secondaire.

3.2.P.8 Stabilité

3.2.P.8.1 Protocole de l'étude de stabilité, résumé et conclusions. 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 conservation proposée. Les études de stabilité doivent être contresignées par le professionnel responsable de l'étude.

Il est important de pouvoir disposer d'études additionnelles sur au moins trois lots, études qui permettent d'établir la stabilité du vaccin aux étapes intermédiaires du procédé de fabrication, qui sont faites à des températures en dehors de la plage proposée pour l'entreposage ou aux extrêmes de température auxquels le vaccin pourrait être exposé, de photosensibilité ou autres selon le type de vaccin. Pour les vaccins lyophilisés, démontrer la compatibilité entre le vaccin lyophilisé et le diluant.

3.2.P.8.2 Programme de stabilité post-approbation. 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 annuellement dans l'étude et les essais analytiques à effectuer. Ces résultats seront envoyés périodiquement pour la mise à jour des données de stabilité du vaccin évalué.

3.2.P.8.3 Résultats de l'étude de stabilité. Inclure les données complètes de chaque lot évalué au cours des études de stabilité.

3.2.P.8.4 Description des procédures pour garantir la chaîne du froid. Description en détail des mesures prises pour garantir les conditions appropriées de température et d'humidité pour l'expédition du produit fini à partir du lieu de production jusqu'au lieu de vente finale, y compris toutes les étapes de stockage et de distribution, et indiquer les contrôles effectués dans chacune des étapes. Cette description doit être contresignée par le professionnel responsable.

3.2.A Appendices. Certaines ANRs demandent d'inclure dans les annexes du Module 3 l'information suivante :

3.2.A.1 Équipement et installations. Diagramme illustrant le flux de production, y compris le matériel, le personnel, le matériel souillé 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.

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.

3.3 Références bibliographiques

MODULE 4. RAPPORTS DES ETUDES NON CLINIQUES

Les études non cliniques effectuées devront s'aligner sur les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), *Guidelines on non-clinical evaluation of vaccines,* WHO Technical Report Series 927, 20055 ou celles en vigueur au moment de la soumission de la demande.

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.

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
- Les études de toxicité pour la reproduction. Pour les vaccins qui doivent être administrés à des femmes enceintes ou en âge de procréer

4.2.3.3 Toxicité de nouvelles substances incluses dans la formulation (nouveaux adjuvants, stabilisateurs, additifs). Dans le cas des nouvelles substances incorporées dans la formulation (nouveaux adjuvants, stabilisants, additifs) autres voies d'administration, et de nouveaux vaccins combinés, présenter les études toxicologiques correspondantes.

4.2.4 Considérations spéciales

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

4.3 Références bibliographiques

MODULE 5. RAPPORTS DES ETUDES CLINIQUES

Les études cliniques devront s'aligner sur les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), *Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations*. WHO Technical Report Series 924, 2005, ou la version en vigueur au moment de la soumission de la demande l'homologation, et sur lignes directrices réglementaires de chaque pays.

Généralités

Avant d'entamer les études cliniques, il faut avoir une connaissance approfondie de l'épidémiologie des pathogènes ou de la maladie ciblés pour la population étudiée, ce qui permettra de définir statistiquement la taille de l'échantillon requis pour réaliser les études et de déterminer 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 celles requises 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 Table des matières du module

5.2 Contenu: Rapports d'études cliniques

- **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.

- **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 comprennent 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.

- **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, bien que ce ne soit 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.

- **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 pour les vaccins vivants, l'interaction avec d'autres vaccins et l'interférence avec des anticorps maternels pourraient être requises.

- **Adjuvants.** Évidence et justification scientifique de l'utilisation de l'adjuvant, le cas échéant.

- **En cas de vaccins élaborés par de nouveaux producteurs et de vaccins combinés :** Il faudra fournir l'information correspondante aux études d'extrapolation de l'efficacité (« bridging study ») effectuées pour s'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.
- **Interférences avec d'autres vaccins**

5.3 Rapports d'études cliniques

5.3.6 Études de phase IV – Plan de pharmacovigilance (le cas échéant). 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.

5.4 Références bibliographiques

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 en ordre alphabétique.

Banque de cellules mères : Culture de cellules caractérisées, d'origine connue, qui sont réparties dans des en contenants ou des fioles, lors d'une même opération, de façon à en assurer l'uniformité et la stabilité durant l'entreposage. La banque de cellules mères est habituellement stockée à des températures ≤ – 70 °C.

Banque de cellules de travail : Culture de cellules provenant d'une banque de cellules mères qui sont destinées à la préparation de cultures de production. La banque de cellules de travail est habituellement entreposée à des températures ≤ -70°C.

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.

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 : autorisation de mise en marché dans quelques pays. 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 quant au risque 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 de produit final en vrac au cours d'une seule séance de travail et, le cas échéant, lyophilisés dans des conditions normalisées d'une même pièce.

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 veau fœtal, etc.

Pays d'origine : Correspond au pays où les certifications juridiques du produit sont émises, où est situé le représentant légal ou le titulaire. Ce pays n'est pas obligatoirement celui où le vaccin est produit.

Période de conservation : Période durant laquelle on s'attend à ce que le vaccin conserve ses spécifications de qualité établies lors dans l'homologation, s'il est correctement entreposé selon les recommandations du fabricant, conformément à ce que démontrent les études de stabilité effectuées sur le vaccin. Correspond à la date de péremption.

Principe actif d'un vaccin : Ce sont les substances antigéniques (ou leurs composantes), aptes à provoquer chez l'homme une réponse immunitaire active et spécifique contre un agent infectieux, ses antigènes ou ses toxines.

Produit à homologuer : Dans le *Document sur les exigences harmonisées pour l'homologation des vaccins dans la région des Amériques et son guide d'application* qui énonce les exigences d'homologation de vaccins, les termes vaccin ou produit sont interchangeables.

Produit final en vrac : 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 : Protéine, essentiellement utilisée dans les vaccins polysaccharidiques conjugués, à laquelle est fixé le polysaccharide, afin d'augmenter la réponse immunitaire au vaccin et d'en modifier le type.

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

ABREVIATIONS

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

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

CPP : Certificat de produit pharmaceutique

CTD : Document technique commun de l'ICH

CVL : Certificat de vente libre

DCI : Dénomination commune internationale

GTV: Groupe de travail sur les vaccins

ICH : Conférence internationale sur l'harmonisation

OMS: Organisation mondiale de la Santé

OPS: Organisation panaméricaine de la Santé

RPHRP: Réseau panaméricain sur l'harmonisation de la réglementation pharmaceutique

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 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 non-clinical 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.PAHO Region, 1999 (unpublished document)
- Tabulation of the survey: Requirements for the Sanitary Registration of vaccines. Vaccines Working Group of the PANDRH Network. Prepared in September, 2005. (unpublished document)
- Guideline on stability evaluation of vaccines. Adopted by the 57th meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization. World Health Organization. Geneva, 2006. Available at WHO Home page http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/stability/en/index.html.

REMERCIEMENTS

COORDINATION

Olga Lidia Jacobo, Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba

GROUPE DE TRAVAIL SUR LES VACCINS

Argentine :
Instituto Nacional de Medicamentos, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) : Marina A. Rossi, Marcela Paradelo

Brésil :
Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): Sergio Nishioka, Flavia Cardoso de Melo

Canada :
Santé Canada : Elwyn Griffiths, María Baca-Estrada, Aline Rinfret, Ariel Arias

Chili :
Instituto de Salud Pública (ISP): Eduardo Johnson

Cuba :
Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) : Olga Lidia Jacobo

Mexique :
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) : America Orellana Sotelo

Venezuela :
Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” (INHRR) : María T. Ibarz, María G. González

Latin American Federation of Pharmaceutical Industry (FIFARMA) :
GlaxoSmithKline : Marisela Poot

PARTICIPATION AU PROCESSUS DE CONSULTATION PUBLIQUE

Analía Pérez, ANMAT; Marina Rossi, ANMAT; María da Luz F. Leal, Bio-Manguinhos, Fiocruz; Olga Lidia Jacobo, CECMED; Elwyn Griffiths, Santé Canada; Jeffrey Barahona, Departamento de Regulación y Programa Ampliado de Inmunizaciones, Honduras; María de los Angeles Cortés, OPS; María T. Ibarz, INHRR; M. T. Lee, Green Cross; Bertrand Borie, Sanofi Pasteur; Andrea Arancibia, Sanofi Pasteur; Ryoko Krause, International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations, IFPMA; Elaine C. Esber, Merck, IFPMA; Maricela Poot, GlaxoSmithKline, FIFARMA.

SECRETARIAT

Organisation panaméricaine de la Santé : María de los Angeles Cortés, José Peña Ruz

COLLABORATION A LA TRADUCTION ANGLAISE ET FRANÇAISE

Santé Canada

Organisation panaméricaine de la Santé

REVISION

Organisation panaméricaine de la Santé: James Fitzgerald, María de los Angeles Cortés, María Luz Pombo

Santé Canada : Aline Rinfret

MISE EN PAGE

Organisation panaméricaine de la Santé: María Luz Pombo, Oristela Canto, Cecilia Parker, Bola Oyeleye

ISBN 978-92-75-23083-1