

Guide technique

pour l'élaboration des monographies de
vaccins et autres médicaments
immunologiques humains

Pharmacopée Européenne

Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé

Edition 2008



© Conseil de l'Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France - 2008

La reproduction de ce fichier à des fins commerciales ou sa publication sur un site ouvert à la consultation publique est strictement interdite.

TABLE DES MATIÈRES

1. OBJET DU GUIDE	5
2. STATUT ET PORTÉE DU GUIDE.....	5
3. INFORMATIONS GÉNÉRALES.....	5
3.1. EXIGENCES DE PHARMACOPÉES	5
3.2. MÉTHODES ALTERNATIVES.....	6
3.3. CHAPITRES GÉNÉRAUX ET MONOGRAPHIES GÉNÉRALES	7
3.4. MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES	8
3.5. COMMENT SONT ÉLABORÉS ET MIS À JOUR LES CHAPITRES ET LES MONOGRAPHIES	8
3.5.1. Inclusion d'une nouvelle monographie ou d'un nouveau chapitre général dans la Pharmacopée Européenne.....	8
3.5.2. Révision des monographies et des chapitres généraux relatifs aux immunosérums et vaccins pour usage humain.....	9
4. CONTENU DES MONOGRAPHIES.....	10
4.1. STRUCTURE ET CONTENU DES MONOGRAPHIES RELATIVES AUX VACCINS POUR USAGE HUMAIN	10
4.1.1. Points généraux.....	10
4.1.2. Sections des monographies de vaccins	11
4.2. RÉSUMÉ DU CONTENU DE LA MONOGRAPHIE GÉNÉRALE IMMUNOSÉRUMS D'ORIGINE ANIMALE POUR USAGE HUMAIN	15
5. GUIDE DE RÉDACTION POUR L'ÉLABORATION DES MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES DE VACCINS POUR USAGE HUMAIN	17

Pharmacopée Européenne
Guide pour l'élaboration des monographies de
vaccins et autres médicaments immunologiques humains

1. OBJET DU GUIDE

Le présent document a pour but de conseiller les auteurs (et contributeurs) et les utilisateurs des monographies de la Pharmacopée Européenne relatives aux vaccins et autres médicaments immunologiques humains, notamment :

1. le groupe d'experts N° 15 (Vaccins et sérums pour usage humain),
2. les organismes d'autorisation de mise sur le marché compétents en matière de vaccins et d'immunosérums à usage humain,
3. les Laboratoires Officiels de Contrôle des Médicaments (OMCL),
4. les fabricants de vaccins et d'immunosérums pour usage humain,
5. les organismes chargés de l'approvisionnement en vaccins et immunosérums pour des services de santé,
6. les laboratoires d'analyse publics et privés travaillant pour l'un des groupes suscités,
7. le Secrétariat de la Pharmacopée Européenne et tout autre service concerné de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (DEQM).

2. STATUT ET PORTÉE DU GUIDE

Les monographies et chapitres généraux de la Pharmacopée Européenne établissent les normes de qualité officielles pour les médicaments. Le présent guide fournit des informations sur l'élaboration et l'utilisation de ces normes mais ne dispose d'aucun statut officiel. En cas de doute ou de litige, l'arbitrage final doit se baser sur le texte de la Pharmacopée Européenne.

Certains produits immunologiques pour usage humain, préparés à partir du plasma (par exemple les immunoglobulines), ne sont pas couverts par ce guide.

3. INFORMATIONS GÉNÉRALES

3.1 EXIGENCES DE PHARMACOPÉES

L'interprétation des monographies et des chapitres généraux de la Pharmacopée Européenne doit être régie par les *Prescriptions générales*. Tous les utilisateurs de la Pharmacopée Européenne doivent être familiers de ces prescriptions.

Sauf indication contraire, les prescriptions figurant dans les monographies sont obligatoires : « *Sauf indication contraire dans les Prescriptions générales ou les monographies, les spécifications des monographies constituent des exigences obligatoires. Les chapitres généraux deviennent d'application obligatoire dès lors qu'une monographie y fait référence sauf si la référence est faite d'une manière qui indique que l'intention est de citer le texte à titre d'information.* » (Ph.Eur 6^e Edition)

En ce qui concerne la conformité aux monographies, les Prescriptions générales stipulent : « *[Les articles faisant l'objet d'une monographie] ne sont de qualité « Pharmacopée » que s'ils sont conformes à toutes les exigences décrites dans les monographies. Ceci n'implique pas qu'il soit obligatoire pour un fabricant d'effectuer l'ensemble des essais de la monographie pour évaluer la conformité à la Pharmacopée avant libération d'un produit. Le fabricant peut également obtenir l'assurance que le produit est de qualité « Pharmacopée » à partir de données obtenues, par exemple, à partir des études de validation du procédé de fabrication et des contrôles en cours de production. La nécessité de satisfaire aux exigences de la Pharmacopée n'exclut donc pas la possibilité de recourir à la libération paramétrique dans certaines situations jugées appropriées par l'Autorité compétente.* » (Ph.Eur 6^e Edition)

En ce qui concerne l'emploi de méthodes alternatives, les Prescriptions générales stipulent : « *Les essais et dosages décrits sont les méthodes officielles à partir desquelles sont établies les normes de la Pharmacopée Européenne. D'autres méthodes d'analyse peuvent être utilisées à des fins de contrôle avec l'accord de l'Autorité compétente, à condition que les méthodes permettent de juger, sans équivoque, que les normes des monographies seraient satisfaites si les méthodes officielles étaient appliquées. En cas de doute ou de litige, seules font autorité les méthodes d'analyse de la Pharmacopée Européenne.* » (Ph.Eur 6^e Edition)

Des dispositions particulières s'appliquent à la section **Choix de la souche vaccinale et Choix de la composition du vaccin** : « *La section Production d'une monographie peut définir les caractéristiques d'une souche vaccinale ou de la composition du vaccin. Sauf indication contraire, les méthodes d'essai décrites pour confirmer ces caractéristiques sont données à titre d'information comme exemples de méthodes appropriées. Sous réserve de l'accord de l'Autorité compétente, d'autres méthodes peuvent être utilisées sans validation par rapport à la méthode présentée dans la monographie.* » (Ph. Eur. 6^e Edition)

3.2 MÉTHODES ALTERNATIVES

Les méthodes d'essai prescrites dans les monographies sont les méthodes de référence sur lesquelles se basent les normes de qualité. Comme indiqué précédemment, sous 3.1. Exigences de pharmacopée, d'autres méthodes d'analyse peuvent être utilisées pour différentes raisons. En premier lieu, les méthodes de la Pharmacopée ont été choisies pour une application à tous les produits concernés disponibles au moment de leur élaboration. D'autres méthodes disponibles peuvent être utilisées s'il est démontré, par une validation, que la méthode alternative est équivalente à la méthode officielle ou plus appropriée, conformément aux Prescriptions générales. D'autre part, les méthodes ont été développées pour une application dans divers laboratoires dotés d'un matériel normalisé, ce qui n'empêche pas l'utilisation de méthodes alternatives validées. Les monographies sont révisées périodiquement pour rester en phase avec l'évolution des techniques, mais dans l'attente de ces révisions, de nouvelles méthodes peuvent servir de méthodes alternatives si elles sont validées et autorisées par les autorités compétentes.

Utilisation d'animaux

Conformément aux dispositions de la *Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques* (1986) et à la Directive européenne sur ces mêmes principes, les essais décrits dans les monographies de la Pharmacopée Européenne doivent être réalisés de telle façon qu'ils utilisent le moins d'animaux possible tout en conservant un résultat significatif, et qu'ils réduisent à un minimum toute douleur, souffrance, détresse ou nuisance durable. Des points limites plus précoces doivent être utilisés dans la mesure du possible pour tous les essais, même s'il n'en est pas fait mention dans les monographies spécifiques. Les points limites précoces ne sont en effet mentionnés que lorsque des détails pratiques peuvent être donnés (voir la monographie générale *Vaccins pour usage humain*).

3.3 CHAPITRES GÉNÉRAUX ET MONOGRAPHIES GÉNÉRALES

Certaines dénominations générales employées couramment dans les monographies de vaccins pour usage humain sont définies dans le chapitre général 5.2.1. *Terminologie utilisée dans les monographies sur les vaccins*.

Les monographies générales suivantes s'appliquent aux produits pour usage humain :

- *Vaccins pour usage humain (0153)*
- *Immunosérums d'origine animale pour usage humain (0084)*

Ces monographies sont publiées dans la Pharmacopée Européenne dans la section Monographies générales.

Les chapitres généraux suivants sont publiés dans la section 2.6. Méthodes biologiques, 2.7. Titrages biologiques, 5.1 Textes généraux sur la microbiologie et 5.2. Textes généraux sur les produits biologiques et s'appliquent chaque fois qu'ils sont indiqués en référence dans une monographie de vaccins/immunosérums pour usage humain :

- *Toxicité anormale (2.6.9)*
- *Essai des agents étrangers dans les vaccins viraux pour usage humain (2.6.16)*
- *Essai de neurovirulence des vaccins à virus vivant (2.6.18)*
- *Essai de neurovirulence du vaccin poliomyélitique oral (2.6.19)*
- *Titrage de l'activité du vaccin diphtérique adsorbé (2.7.6)*
- *Titrage de l'activité du vaccin coquelucheux (2.7.7)*
- *Titrage de l'activité du vaccin tétanique adsorbé (2.7.8)*
- *Titrage de l'activité du vaccin de l'hépatite A (2.7.14)*
- *Titrage de l'activité du vaccin de l'hépatite B (ADNr) (2.7.15)*
- *Titrage de l'activité du vaccin coquelucheux acellulaire (2.7.16)*
- *Titrage de l'activité in vivo du vaccin poliomyélitique inactivé (2.7.20)*

- *Indice de flocculation (Lf) des toxines et anatoxines diphtériques et tétaniques (titrage de Ramon) (2.7.27)*
- *Sécurité virale (5.1.7)*
- *Substrats cellulaires utilisés pour la production de vaccins pour usage humain (5.2.3)*

Les dispositions figurant dans d'autres monographies générales, comme celles des textes listés ci-dessous, s'appliquent également dans certains cas sans qu'il n'y soit fait de renvoi dans la monographie relative à un vaccin/immunosérum spécifique :

- *Produits obtenus par la méthode dite de l'ADN recombinant (0784)*
- *Produits comportant un risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales (1483)*

3.4 MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES

Les monographies spécifiques aux vaccins pour usage humain et aux immunosérums pour usage humain sont publiées dans la Pharmacopée Européenne selon l'ordre alphabétique de leurs titres dans 2 sections distinctes intitulées « Vaccins pour usage humain » et « Immunosérums pour usage humain ».

3.5 COMMENT SONT ÉLABORÉS ET MIS À JOUR LES CHAPITRES ET LES MONOGRAPHIES

3.5.1 Inclusion d'une nouvelle monographie ou d'un nouveau chapitre général dans la Pharmacopée Européenne

Les propositions d'introduction d'un nouveau texte au programme de travail peuvent être faites par :

- le président de la Commission Européenne de Pharmacopée,
- une délégation,
- le président, au nom du Groupe d'experts,
- le secrétariat de la DEQM sur la base, par exemple, d'informations et de données fournies via le *Helpdesk* de la DEQM par un fabricant ou un utilisateur de la Pharmacopée Européenne.

La décision finale d'accepter ou non la proposition revient à la Commission Européenne de Pharmacopée qui, en cas de décision positive, ajoute le point concerné au programme de travail du Groupe d'experts (voir le Règlement intérieur de la Commission Européenne de Pharmacopée).

En ce qui concerne de nombreuses classes de substances actives ou de médicaments, une monographie n'est généralement (mais pas exclusivement) incluse dans la Pharmacopée Européenne que s'il existe plusieurs producteurs différents. Cette contrainte n'a pas été appliquée aux vaccins car il s'est avéré qu'il pouvait être nécessaire de disposer d'une norme officielle même dans le cas d'un producteur unique. Le système de libération des lots par l'autorité de contrôle appliqué aux vaccins (OCABR) a accru cette nécessité, notamment avec

l'avènement, au sein de l'UE, de la reconnaissance mutuelle de ce système. L'existence d'une norme officielle facilite cette reconnaissance mutuelle en fournissant une déclaration publique réciproquement acceptée de la base de la libération des lots par l'autorité de contrôle.

Dans le cas des vaccins pour usage humain, les monographies sont élaborées soit pour un seul type de vaccin, soit pour une combinaison. Dans ce dernier cas, le vaccin combiné doit également être conforme aux monographies spécifiques des différentes valences.

Il est généralement tenu compte des normes observées sur les vaccins déjà présents sur le marché lors de l'élaboration d'une nouvelle monographie. Il ne sera donc pas nécessaire, s'il existe suffisamment d'informations pour démontrer que le produit est de qualité « Pharmacopée », de soumettre à nouveau ces vaccins à des essais de conformité aux exigences relatives aux sous-sections de la section Production une fois la monographie finalisée et publiée.

Le projet de monographie est publié dans *Pharmeuropa* pour enquête publique. Toutes les parties concernées disposent de 3 mois pour transmettre leurs commentaires à leur Autorité Nationale de Pharmacopée (ANP) qui centralise tous les commentaires du même pays. Les ANP ont ensuite 2 mois pour envoyer les commentaires compilés au Secrétariat de la DEQM. Les fabricants non européens ou n'appartenant à aucune organisation paneuropéenne ont 3 mois pour faire part de leurs commentaires au Secrétariat de la DEQM via le *Helpdesk* de la DEQM. Le Secrétariat de la DEQM élabore un document consolidé à partir de tous ces commentaires.

Les commentaires consolidés sont examinés par le Groupe d'experts lors de la réunion suivant la fin de la période de consultation.

Après l'étude de ces commentaires, en l'absence de modification majeure et si aucune restriction n'est ajoutée au texte publié pour commentaires, ce dernier est proposé pour adoption au cours de la session suivante de la Commission. En cas de modification majeure du texte ou si des restrictions sont ajoutées, le texte est à nouveau publié dans *Pharmeuropa* pour enquête publique.

Si le texte est adopté, il est publié dans la Pharmacopée Européenne 6 mois après la session de la Commission, et mis en application 6 mois plus tard. Si le texte n'est pas adopté, il peut être renvoyé au Groupe d'experts ou il peut être décidé de ne pas publier de monographie spécifique sur le produit en question dans la Pharmacopée Européenne.

3.5.2 Révision des monographies et des chapitres généraux relatifs aux immunosérums et vaccins pour usage humain

Les propositions de révision d'un texte peuvent être faites par :

- le président de la Commission Européenne de Pharmacopée,
- une délégation,
- le président, au nom du Groupe d'experts,
- le secrétariat de la DEQM sur la base, par exemple, d'informations et de données fournies via le *Helpdesk* de la DEQM par un fabricant ou un utilisateur de la Pharmacopée Européenne.

La Commission Européenne de Pharmacopée est chargée de renvoyer les demandes de révision au Groupe d'experts concerné (voir le Règlement intérieur de la Commission Européenne de Pharmacopée).

Toute demande de révision doit être justifiée et accompagnée de données et documents soutenant la demande.

Pendant la révision d'une monographie, il est tenu compte des normes observées sur les vaccins déjà présents sur le marché et, dans la plupart des situations, ces vaccins ne sont pas supposés être à nouveau soumis à des essais de conformité à une quelconque nouvelle exigence, une fois la monographie révisée publiée.

La monographie révisée est publiée dans *Pharmeuropa* pour enquête publique. Toutes les parties concernées disposent de 3 mois pour transmettre leurs commentaires à leur ANP qui centralise tous les commentaires du même pays. Les ANP ont ensuite 2 mois pour envoyer les commentaires compilés au Secrétariat de la DEQM. Les fabricants non européens ou n'appartenant à aucune organisation paneuropéenne ont 3 mois pour faire part de leurs commentaires au Secrétariat de la DEQM via le *Helpdesk* de la DEQM. Le Secrétariat de la DEQM élabore un document consolidé à partir de tous ces commentaires.

Les commentaires consolidés sont examinés par le Groupe d'experts lors de la réunion suivant la fin de la période de consultation.

Après l'étude de ces commentaires, en l'absence de modification majeure et si aucune restriction n'est ajoutée au texte publié pour commentaires, ce dernier est proposé pour adoption au cours de la session suivante de la Commission. En cas de modification majeure du texte ou si des restrictions sont ajoutées, le texte est à nouveau publié dans *Pharmeuropa* pour enquête publique.

Si le texte révisé est adopté, il est publié dans la Pharmacopée Européenne 6 mois après la session de la Commission, et mis en application 6 mois plus tard. Si le texte n'est pas adopté, il peut être renvoyé au Groupe d'experts ou demeurer inchangé.

4. CONTENU DES MONOGRAPHIES

4.1 STRUCTURE ET CONTENU DES MONOGRAPHIES RELATIVES AUX VACCINS POUR USAGE HUMAIN

4.1.1 Points généraux

Les exigences de pharmacopée relatives aux vaccins et les essais à effectuer sont ceux décrits dans la monographie générale *Vaccins pour usage humain (0153)* et ceux décrits dans la monographie spécifique concernée si elle existe.

Les dispositions des monographies générales s'appliquent à tous les vaccins/immunosérums, y compris ceux pour lesquels il n'existe pas de monographie spécifique. Les monographies générales prescrivent des exigences essentielles qui complètent et élargissent les exigences figurant dans les monographies relatives à des produits spécifiques (vaccins/immunosérums). Les auteurs et utilisateurs de monographies spécifiques doivent être familiarisés avec le contenu des monographies générales concernées pour pouvoir élaborer/utiliser correctement les monographies spécifiques. Les exigences données dans les monographies générales ne sont généralement pas répétées dans les monographies spécifiques, et aucune référence n'est

donc faite à la monographie générale dans les monographies spécifiques de vaccins/immunosérums, sauf si cela permet de lever une ambiguïté (comme par exemple le *BCG pour immunothérapie* (1920) qui n'est pas un vaccin mais pour lequel s'applique la monographie générale *Vaccins pour usage humain* (0153)). Les utilisateurs des monographies doivent donc être conscients que si un point d'ordre général de la monographie *Vaccins pour usage humain* est inclus dans une monographie spécifique mais pas dans une autre, cela ne signifie pas que le point en question n'est pas applicable aux produits couverts par cette dernière monographie.

Les monographies spécifiques doivent être utilisées et appliquées, en tenant compte des explications, indications et exigences fournies dans tous les documents mentionnés précédemment, y compris les monographies générales.

Les essais et les méthodes de dosage utilisées en routine sont supposés être validés par l'utilisateur, conformément à des procédures acceptées, comme par exemple celles décrites dans le Guide technique de la Pharmacopée. En ce qui concerne les essais sur animaux, des considérations éthiques peuvent impliquer que la validation se limite aux éléments nécessaires à l'acquisition par le laboratoire d'une garantie raisonnable que les performances du dosage sont statistiquement contrôlées et qualifiées.

Les termes « développement » ou « essai de développement » utilisés dans le présent guide désignent des essais menés pour démontrer la conformité de la composition finale proposée.

Les notes suivantes sont fournies à titre de rappel, pour faciliter l'interprétation des monographies générales ou spécifiques relatives aux vaccins humains.

4.1.2 Sections des monographies de vaccins

Les diverses sections sont obligatoires, à l'exception de la section Conservation et, pour certains articles, de la section Etiquetage. Des indications données à titre d'information sont identifiées par leur contenu et leur style rédactionnel. Voir aussi les Prescriptions générales.

DEFINITION - Cette section définit le champ d'application de la monographie et son applicabilité aux produits sur le marché. Dans les monographies spécifiques, la composition du produit est brièvement indiquée. La monographie définit la norme officielle pour tous les produits couverts par sa définition. En cas d'introduction d'un nouveau type de vaccin dirigé contre la même maladie qu'un vaccin couvert par une monographie de la Pharmacopée Européenne, il convient alors d'envisager la rédaction d'une nouvelle monographie avec un titre distinctif pour couvrir le nouveau type, ou la révision de la monographie existante, avec des modifications appropriées dans la définition et ailleurs, pour étendre la couverture de la norme de la Pharmacopée Européenne au nouveau produit.

Si un produit n'est pas couvert par la portée d'une monographie spécifique, la monographie ne s'applique pas à ce produit. Dans ce cas, seule s'applique la monographie générale relative aux vaccins pour usage humain.

PRODUCTION – Cette section décrit des éléments essentiels du procédé de fabrication, en respectant plus ou moins la chronologie de la production d'un vaccin. Cette section s'adresse principalement aux fabricants auxquels elle fournit des conseils. Elle contient des informations relatives à des points à aborder pour la production du vaccin, le type d'essais supposés être menés au cours du développement du produit, les essais de routine pouvant être

effectués en cours de production et les essais pouvant être menés sur chaque lot par les fabricants, dans le cadre des essais visant à fournir l'assurance que le produit est de qualité « Pharmacopée ».

Dispositions générales

Toxicité anormale. S'il ne figure pas d'essai d'innocuité sur animal dans la section Essais, le paragraphe suivant est ajouté sous Dispositions générales :

« Le procédé de production fait l'objet d'une validation permettant de démontrer que le produit satisfait à l'essai de toxicité anormale des immunosérums et vaccins pour usage humain (2.6.9), s'il lui était appliqué. »

L'essai de toxicité anormale peut être remplacé par un essai de toxicité spécifique comme par exemple dans le cas des composants diphtérique et tétanique. Le paragraphe suivant figure alors dans la monographie à la place du paragraphe sur l'essai de toxicité anormale :

« Le procédé de production fait l'objet d'une validation permettant de démontrer que le produit satisfait à l'essai ci-après de toxicité spécifique des composants diphtérique et tétanique s'il lui était appliqué. »

Ces paragraphes impliquent qu'un essai de toxicité anormale -ou un essai équivalent- est effectué sur un nombre de lots suffisant (10, en général) pendant la phase de production initiale et que cet essai est répété à chaque modification significative du procédé de production. Les décisions relatives au nombre de lots à examiner et à la nécessité de reprendre les essais suite à une modification du procédé sont du ressort de l'Autorité compétente.

La *régularité de la production* doit être démontrée en définissant, par exemple, pour chaque produit un ou plusieurs seuils appropriés d'intervention ou une ou plusieurs limites appropriées pour la libération du produit.

Préparations de référence. Dans les monographies spécifiques, ce paragraphe définit la préparation ou les préparations de référence utilisée(s) pour le contrôle du vaccin.

Substrat de multiplication

Milieux de culture pour les vaccins bactériens ou substrat de multiplication du virus. Les exigences figurent dans la monographie générale. Toute exigence supplémentaire est précisée dans la monographie spécifique.

Substrats cellulaires. Le chapitre général 5.2.3 indique les exigences relatives aux lignées cellulaires. Les exigences concernant les cellules primaires (et d'autres lignées cellulaires s'il n'est pas utilisé de système de banque de cellules) sont précisées dans la monographie spécifique.

Œufs provenant d'élevages exempts de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS). Le chapitre 5.2.2 indique les exigences relatives à ces œufs.

Lots de semence

Les exigences auxquelles un lot de semence doit satisfaire pour être utilisé pour la multiplication figurent dans cette section : identification, recherche d'agents étrangers pour

les vaccins viraux, recherche de contaminants pour les vaccins bactériens, éventuellement essai de virulence, etc.

Multiplication et récolte du virus ou Culture et récolte de bactéries

La pureté de la récolte est vérifiée avant purification. La recherche de contaminants peut également être requise à ce stade.

Dans le cas des vaccins viraux, des cellules témoins de la culture cellulaire de production satisfont à un essai d'identification et aux exigences concernant les agents étrangers (2.6.16).

Purification, Inactivation pour les vaccins inactivés

La concentration en microorganisme ou en antigène est vérifiée et est prise en compte en cas d'inactivation.

Si la production est effectuée au moyen de lignées cellulaires continues (cas de certains vaccins viraux), il doit être démontré que le procédé de purification employé réduit régulièrement la teneur en ADN issu de la cellule hôte. Si une limite de teneur en ADN résiduel est mentionnée dans une monographie spécifique, elle s'applique au vaccin concerné. La limite maximale de 10 ng par dose humaine unitaire mentionnée dans le chapitre 5.2.3 s'applique à tous les vaccins pour lesquels il n'existe pas de monographie spécifique, ou aux vaccins dont la monographie ne mentionne pas de limite.

Pour les vaccins inactivés, un contrôle de l'inactivation est effectué (essai de virus infectieux résiduel).

La stabilité des intermédiaires est démontrée.

Vrac final

Si un adsorbant est incorporé au vaccin, il lui est conféré la forme physique et les propriétés d'adsorption appropriées.

Si un conservateur antimicrobien est incorporé au vaccin, sa teneur est déterminée.

Un essai de stérilité/contamination bactérienne et fongique (2.6.1) est effectué. Les termes « contamination bactérienne et fongique » sont utilisés pour les vaccins vivants (ceux-ci ne peuvent être stériles) et pour les vaccins qui contiennent des microorganismes à un stade donné de leur production (avant inactivation par exemple), alors que le terme « stérilité » est employé pour les vaccins inactivés (donc dépourvus de microorganismes vivants). Par ailleurs, la recherche de contamination bactérienne et fongique sert dans certains cas à contrôler l'absence de contamination en cours de production.

Lot final

Cette dénomination s'applique au vrac final réparti aseptiquement dans des récipients stériles à fermeture inviolable. Les récipients sont fermés de façon à prévenir toute contamination et chaque récipient est inspecté à l'oeil nu ou de façon automatisée.

Seul un lot final qui satisfait à chacun des essais décrits sous Identification, Essai et Activité peut être libéré. Certains essais mentionnés dans la monographie spécifique peuvent ne pas

être effectués sur le lot final s'ils ont été effectués avec des résultats satisfaisants sur le vrac final (par exemple les essais de toxicité spécifique, de virus vivant résiduel, des conservateurs antimicrobiens, de formaldéhyde libre, de teneur en ovalbumine, de teneur en sérum-albumine bovine, de teneur en protéines totales, des pyrogènes, la détermination de l'activité, etc). Dans ce cas, une indication figure sous Lot final.

Un essai de stabilité thermique peut être requis à ce stade de la production (vaccins vivants).

IDENTIFICATION – Cette section décrit comment identifier le produit. Si la monographie spécifique le précise, le titrage d'activité peut également servir à l'identification du vaccin.

ESSAI – Une série d'essais de lots (par exemple, la teneur en conservateur antimicrobien, en aluminium, en formaldéhyde libre, en sérum-albumine bovine, en ovalbumine, en eau, un essai de contrôle de l'inactivation dans les cas appropriés, de toxicité, de stérilité, de recherche des pyrogènes ou des endotoxines bactériennes, etc) à effectuer sur chaque lot est décrite et des valeurs limites sont données, sauf exception justifiée. Le produit doit être conforme à ces exigences pendant toute sa durée de conservation.

ACTIVITÉ ou CONCENTRATION EN VIRUS/BACTÉRIES VIVANT(E)S ou TENEUR EN (POLY)OSIDE – Un essai d'activité est inclus dans chaque monographie spécifique, mais il est parfois décrit dans un chapitre séparé auquel renvoie la monographie spécifique.

La date de péremption est généralement calculée à partir du début du titrage d'activité ou à partir du début du premier titrage d'activité dans le cas d'un vaccin combiné.

CONSERVATION – Cette section est donnée à titre d'information. Les conditions de conservation sont indiquées par le fabricant ; elles ont été validées par des essais de stabilité qui ont démontré que le vaccin sera conforme pendant toute la période de validité.

Sauf indication contraire dans une monographie spécifique, la conservation des vaccins est supposée conforme aux prescriptions de la monographie générale.

ÉTIQUETAGE – Les exigences d'étiquetage appropriées qui figurent dans la monographie générale s'appliquent à tous les vaccins pour usage humain. Dans les cas appropriés, des indications supplémentaires sont nécessaires pour un vaccin particulier. Ces indications figurent alors dans la section Etiquetage de la monographie spécifique, en complément des exigences de la monographie générale.

Le statut de l'Etiquetage est défini dans les Prescriptions générales : « D'une manière générale, l'étiquetage des médicaments est régi par des accords internationaux et des règlements supranationaux ou nationaux. Les indications données sous Etiquetage ne constituent donc pas une liste exhaustive et, par ailleurs, seules sont obligatoires, aux fins de la Pharmacopée, les indications d'étiquetage nécessaires pour démontrer la conformité ou non conformité à la monographie. Toute autre information est donnée à titre de recommandation. Lorsque le terme « étiquette » est employé dans la Pharmacopée, les indications peuvent figurer sur le récipient, l'emballage, une notice qui accompagne l'emballage ou un certificat d'analyse qui accompagne le produit, selon la décision de l'Autorité compétente ».

4.2. RÉSUMÉ DU CONTENU DE LA MONOGRAPHIE GÉNÉRALE *IMMUNOSÉRUMS D'ORIGINE ANIMALE POUR USAGE HUMAIN*

La monographie générale *Immunosérums d'origine animale pour usage humain (0084)* présente, de façon générale mais détaillée, les exigences et les points devant être pris en considération par les fabricants pour la préparation et le contrôle des lots d'immunosérums. Les monographies spécifiques relatives à des immunosérums sont peu nombreuses et relativement courtes car les exigences figurent en grande partie dans ces textes généraux.

Bien que différentes par leurs contenus, les informations fournies dans les sections Définition, Conservation et Etiquetage peuvent être interprétées de manière semblable dans les 2 monographies générales *Immunosérums d'origine animale pour usage humain (0084)* et *Vaccins pour usage humain (0153)*.

Les exigences de pharmacopée relatives aux immunosérums et les essais à effectuer sont ceux décrits dans la monographie générale *Immunosérums d'origine animale pour usage humain (0084)* et ceux décrits dans la monographie spécifique concernée si elle existe.

DÉFINITION - Cette section définit le champ d'application de la monographie générale.

PRODUCTION – Cette section décrit à la fois un ensemble d'exigences et certains autres aspects du processus de fabrication (pouvant par exemple être liés aux matières premières, au processus même de fabrication et à sa validation, à son contrôle, aux essais en cours de production) qui sont communs à tous les immunosérums et qui permettent notamment de démontrer la régularité de la production.

IDENTIFICATION – Cette section décrit quels essais permettent d'identifier l'immunosérum. Les procédés analytiques prescrits dans la section Identification n'ont pas pour objet de permettre la confirmation absolue de la structure ou de la composition chimique du produit. Ils doivent permettre de vérifier, avec un niveau d'assurance acceptable, que le produit est conforme à la description figurant sur l'étiquette.

CARACTÈRES - Les indications figurant sous cette section ne sont pas à interpréter de manière stricte et ne constituent pas des exigences.

ESSAI - Une série d'essais à effectuer sur chaque lot est décrite. Le produit doit être conforme à ces exigences pendant toute sa durée de conservation.

ACTIVITÉ – Dans les cas appropriés, un titrage doit être effectué d'après les indications données dans la monographie spécifique.

CONSERVATION – Sauf indication contraire dans une monographie spécifique, la conservation des immunosérums est supposée conforme aux spécifications de la monographie générale.

ÉTIQUETAGE – Les exigences d'étiquetage appropriées qui figurent dans la monographie générale s'appliquent à tous les immunosérums pour usage humain. Dans les cas appropriés, des indications supplémentaires sont nécessaires pour un immunosérum particulier. Ces indications figurent alors dans la section Etiquetage de la monographie spécifique, en complément des exigences de la monographie générale.

Le statut de l'Étiquetage est défini dans les Prescriptions générales : « *D'une manière générale, l'étiquetage des médicaments est régi par des accords internationaux et des règlements supranationaux ou nationaux. Les indications données sous Étiquetage ne constituent donc pas une liste exhaustive et, par ailleurs, seules sont obligatoires, aux fins de la Pharmacopée, les indications d'étiquetage nécessaires pour démontrer la conformité ou non conformité à la monographie. Toute autre information est donnée à titre de recommandation. Lorsque le terme « étiquette » est employé dans la Pharmacopée, les indications peuvent figurer sur le récipient, l'emballage, une notice qui accompagne l'emballage ou un certificat d'analyse qui accompagne le produit, selon la décision de l'Autorité compétente* ». (Ph.Eur 6^e Edition).

5. GUIDE DE RÉDACTION POUR L'ÉLABORATION DES MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES DE VACCINS POUR USAGE HUMAIN

TEXTE NORMALISÉ POUR LA RÉDACTION DES MONOGRAPHIES

La présente section du guide fournit les exemples les plus courants de la structure, des phrases et des termes devant être utilisés par les rapporteurs lors de la rédaction des monographies. Ces exemples sont donnés pour les monographies de différents types de produits, mais sont rédigés de manière à convenir à la plupart des produits de ce type (vaccins viraux vivants, par exemple). La disposition et les tournures de phrase classiques fournies par ces exemples doivent autant que possible être respectées lors de la rédaction d'une monographie. Il est cependant probable et toléré que, dans certains cas, l'adoption d'une approche différente ou l'ajout de sections soit justifié pour tenir compte d'exigences hors norme et refléter les caractéristiques particulières d'un type de produit.

TITRE DES MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES

Format recommandé : « Vaccin » + nom de la maladie + type (vivant, inactivé, adsorbé, virosomal, etc.)

Exemples :

Vaccin rougeoleux vivant

Vaccin tétanique adsorbé

Vaccin grippal inactivé (antigène de surface)

Remarque : le format recommandé n'est pas toujours approprié. Les vaccins dirigés contre *Neisseria meningitidis* ne sont pas appelés vaccins de la méningite car il existe plusieurs agents étiologiques de la méningite. Le titre rappelle alors le nom du microorganisme. Il est précisé dans le titre par exemple si les vaccins sont polysidiques et/ou conjugués.

◆ Vaccins polysidiques

- Vaccins non conjugués
 - Vaccin méningococcique polysidique
 - Vaccin pneumococcique polysidique
 - Vaccin typhoïdique polysidique
- Vaccins conjugués
 - Vaccin conjugué de l'haemophilus type b
 - Vaccin conjugué méningococcique groupe C
 - Vaccin pneumococcique polysidique conjugué

◆ Vaccins viraux

• Vaccins vivants

- Vaccin rougeoleux vivant
- Vaccin vivant des oreillons
- Vaccin rubéoleux vivant
- Vaccin varicelleux vivant
- Vaccin poliomyélitique oral
- Vaccin vivant de la fièvre jaune

• Vaccins inactivés

- Vaccin inactivé de l'hépatite A
- Vaccin poliomyélitique inactivé
- Vaccin inactivé de l'encéphalite verno-estivale
- Vaccin bactérien inactivé, à cellules entières
- Vaccin coquelucheux adsorbé

◆ Vaccins anatoxiques (et autres vaccins à base de composants)

- Vaccins diphtériques, Vaccins tétaniques, Vaccin coquelucheux acellulaire

◆ Vaccins bactériens vivants

- Vaccin typhoïdique vivant, oral, souche Ty 21a
- Vaccin BCG cryodesséché

DÉFINITION - Cette section définit le champ d'application de la monographie. La composition du produit est brièvement indiquée.

PRODUCTION - La monographie générale relative aux vaccins pour usage humain comporte un certain nombre de sous-chapitres :

Dispositions générales

Substrats pour la multiplication des microorganismes

Lots de semence

Milieux de culture

Multiplication et récolte

Cellules témoins

Œufs témoins

Purification

Inactivation

Stabilité des intermédiaires

Vrac final, comprenant divers éléments de la formulation du vaccin, comme l'addition possible d'adjuvants ou de conservateurs antimicrobiens (pour ces derniers, la teneur n'est pas inférieure à 85 pour cent ni supérieure à 115 pour cent de la teneur voulue). La concentration supposée est confirmée.

Lot final, comprenant divers éléments et paramètres devant être vérifiés à l'étape du lot final, comme l'aspect, le degré d'adsorption, la stabilité et la date de péremption. L'absence de surdose est confirmée.

Aspect

Essais sur animaux

Les monographies spécifiques comportent également un certain nombre de sous-sections :

Vaccins viraux vivants

Dispositions générales

Substrats de multiplication des virus

Lots de semence

Multiplication et récolte du virus

Vrac final

Lot final

Vaccins viraux inactivés

Dispositions générales

Substrats de multiplication des virus

Lots de semence

Multiplication et récolte du virus

Inactivation

Purification

Vrac final

Vaccins combinés

La section « Dispositions générales » est incluse. En ce qui concerne la production des composants, un renvoi est fait aux sections correspondantes des monographies des vaccins à composant unique.

Vaccins bactériens inactivés

Dispositions générales

Lots de semence

Multiplication et récolte

Purification

Inactivation

Vrac final

Lot final

Vaccins bactériens vivants

Dispositions générales

Choix de la souche vaccinale

Lots de semence

Culture et récolte

Vrac final

Lot final

IDENTIFICATION - Cette section vise à garantir que le produit est bien le produit voulu. A cet effet, la principale caractéristique est généralement vérifiée par des méthodes appropriées comme le titrage d'activité, qui peut aussi servir à identifier le vaccin, ou l'inactivation d'anticorps spécifiques par les antigènes présents dans le vaccin, etc.

ESSAI - La monographie générale relative aux vaccins pour usage humain comporte un certain nombre d'essais :

pH

Adjuvant

Aluminium

Calcium

Formaldéhyde libre

Phénol

Eau

Volume extractible

Les monographies spécifiques comportent également un certain nombre d'essais :

Toxicité spécifique (du composant coquelucheux, par exemple)

Absence de toxine coquelucheuse résiduelle et irréversibilité de l'anatoxine coquelucheuse, pour les vaccins contenant un composant coquelucheux acellulaire

Virus infectieux résiduel

Stérilité (pour les vaccins inactivés) / Contamination bactérienne et fongique (pour les vaccins vivants)

Pyrogènes/Endotoxines bactériennes

Teneur en protéines totales, le cas échéant

Oside libre, pour les vaccins conjugués

Distribution de taille moléculaire, pour les vaccins polyosidiques

Teneur en ovalbumine, pour les vaccins produits sur œufs

Teneur en sérum-albumine bovine, pour les vaccins produits sur cultures cellulaires

ADN de la cellule hôte et du vecteur

Protéines de la cellule hôte

Réactifs résiduels

Taille de la vésicule (vaccins virosomaux)

Etc.

ACTIVITÉ ou CONCENTRATION EN VIRUS/BACTÉRIES VIVANT(E)S ou TENEUR EN (POLY)OSIDE - Cet essai vise à déterminer la capacité d'un vaccin à induire la formation d'anticorps spécifiques contre la maladie, ou à titrer le virus infectieux/les bactéries vivantes/les anticorps dirigés contre des anatoxines, ou à déterminer la teneur d'un antigène pertinent pour mesurer l'efficacité du vaccin, ou à évaluer la protection fournie par un vaccin, etc.

CONSERVATION - Si des conditions de conservation différentes de celles décrites dans la monographie générale s'appliquent, elles sont indiquées dans la monographie spécifique.

ÉTIQUETAGE - Seules des informations absentes de la monographie générale sont mentionnées dans les monographies spécifiques. Cette section fournit les indications nécessaires à l'exécution des essais décrits dans la monographie spécifique.