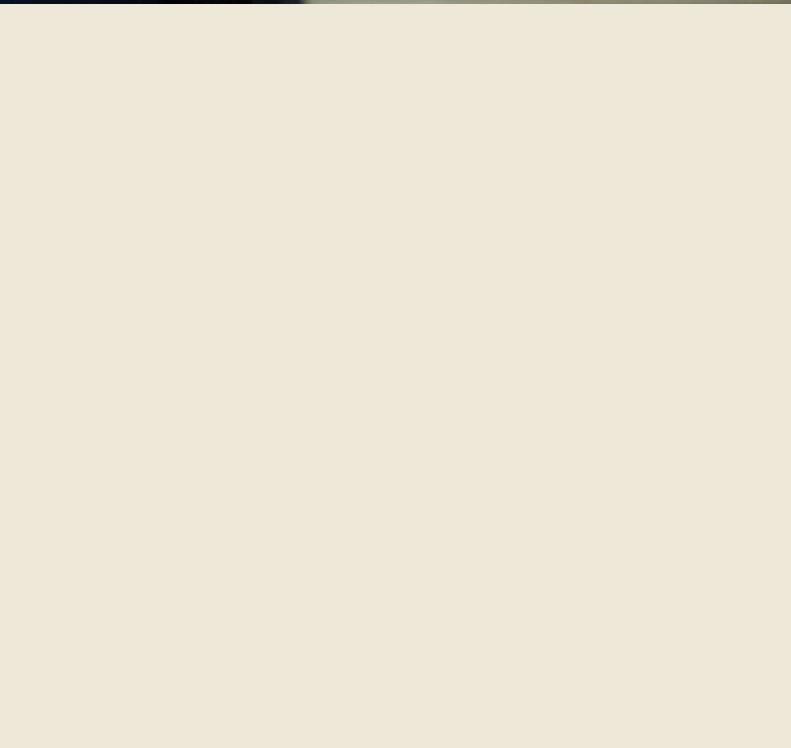




Guide pour l'élaboration et  
l'utilisation des monographies  
**DE VACCINS  
ET D'IMMUNOSÉRUMS  
POUR USAGE HUMAIN**



Pharmacopée Européenne

**EDQM**

Édition 2019



Guide pour l'élaboration et l'utilisation  
des monographies

**DE VACCINS  
ET D'IMMUNOSÉRUMS  
POUR USAGE HUMAIN**

Pharmacopée européenne

Édition 2019

**Version française**

2019

La reproduction de ce fichier à des fins commerciales ou sa publication sur un site internet payant est strictement interdite. En cas de réutilisation de ce fichier, totale ou partielle, il est demandé d'indiquer clairement la source et d'informer l'EDQM ([publications.info@edqm.eu](mailto:publications.info@edqm.eu)).

Direction européenne de la qualité  
du médicament & soins de santé (EDQM)  
Conseil de l'Europe  
7, allée Kastner  
CS 30026  
F-67081 STRASBOURG  
FRANCE

Image de couverture : © Fotolia – Artem  
Directeur de la publication : **Dr S. Keitel**

Mise en page : **EDQM**

[www.edqm.eu](http://www.edqm.eu)

© Conseil de l'Europe, 2019

## Table des matières

<b>1. Objet du guide</b> . . . . .	5
<b>2. Statut et portée du guide</b> . . . . .	5
<b>3. Informations générales.</b> . . . . .	6
3.1. Exigences de pharmacopées . . . . .	6
3.2. Méthodes alternatives . . . . .	7
3.2.1. Utilisation d'animaux, <i>page 7</i>	
3.3. Chapitres généraux. . . . .	8
3.4. Monographies générales. . . . .	9
3.5. Monographies spécifiques. . . . .	9
3.6. Comment sont élaborés et mis à jour les chapitres généraux et les monographies. . . . .	9
3.6.1. Inclusion d'une nouvelle monographie ou d'un nouveau chapitre général dans la Ph. Eur., <i>page 9</i>	3.6.2. Révision des monographies et des chapitres généraux, <i>page 11</i>
<b>4. Structure et contenu des monographies relatives aux vaccins pour usage humain</b> . . . . .	12
4.1. Principes généraux . . . . .	12
4.2. Sections des monographies . . . . .	12
4.2.1. Définition, <i>page 12</i>	4.2.5. Activité ou concentration en virus/ bactéries vivant(e)s ou teneur en (poly)oside, <i>page 15</i>
4.2.2. Production, <i>page 13</i>	4.2.6. Conservation, <i>page 15</i>
4.2.3. Identification, <i>page 14</i>	4.2.7. Étiquetage, <i>page 15</i>
4.2.4. Essai, <i>page 15</i>	
<b>5. Structure et contenu de la monographie générale Immunosérums d'origine animale pour usage humain</b> . . . . .	16
5.1. Définition. . . . .	16
5.2. Production. . . . .	16
5.3. Identification . . . . .	17
5.4. Caractères . . . . .	17
5.5. Essai . . . . .	17
5.6. Activité . . . . .	17
5.7. Conservation . . . . .	18
5.8. Étiquetage . . . . .	18

<b>6. Guide de rédaction pour l'élaboration des monographies spécifiques de vaccins pour usage humain</b> . . . . .	18
6.1. Texte normalisé pour la rédaction des monographies de vaccins pour usage humain . . . . .	18
6.2. Titre des monographies spécifiques . . . . .	18
6.3. Définition. . . . .	19
6.4. Production. . . . .	19
6.5. Essai . . . . .	21

# **Guide pour l'élaboration et l'utilisation des monographies de vaccins et d'immunosérums pour usage humain**

## **1. Objet du guide**

Le présent document est destiné à guider les auteurs, les contributeurs et les utilisateurs des monographies de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) dans l'élaboration des monographies de vaccins et autres médicaments immunologiques humains (immunosérums d'origine animale pour usage humain). Il s'adresse plus particulièrement :

- au Groupe d'Experts 15 (Vaccins et immunosérums pour usage humain),
- aux autorités accordant les autorisations de mise sur le marché de vaccins et d'immunosérums pour usage humain,
- aux laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL),
- aux fabricants de vaccins et d'immunosérums pour usage humain,
- aux organismes chargés de l'approvisionnement en vaccins et immunosérums pour des services de santé,
- aux laboratoires d'analyse publics et privés travaillant pour l'un des groupes suscités,
- au Secrétariat de la Ph. Eur. et tout autre service concerné de la Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM).

## **2. Statut et portée du guide**

Les monographies et chapitres généraux de la Ph. Eur. 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 Ph. Eur.

Les produits immunologiques pour usage humain, préparés à partir du plasma humain (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 Ph. Eur. doit être régie par les *Prescriptions générales*. Tous les utilisateurs de la Ph. Eur. 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. 9<sup>e</sup> Édition)

En ce qui concerne la démonstration de la conformité aux monographies, les *Prescriptions générales* stipulent :

(1) Un article n'est de qualité « Pharmacopée » que s'il est conforme 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 » en se basant sur la conception du produit, ainsi que sur la stratégie de contrôle appliquée et les données obtenues, par exemple, à partir des études de validation du procédé de fabrication.

(2) Une approche renforcée du contrôle qualité pourra consister à utiliser des stratégies de contrôle analytique des procédés (ou PAT, pour Process Analytical Technology) et/ou de contrôle de la libération en temps réel (notamment la libération paramétrique) comme solutions alternatives aux seuls essais sur le produit final<sup>1</sup>. La nécessité de satisfaire aux exigences de la Pharmacopée n'exclut donc pas la possibilité de recourir à des essais liés à la libération en temps réel dans certaines situations jugées appropriées par l'Autorité compétente. (Ph. Eur. 9<sup>e</sup> Édition)

En ce qui concerne l'emploi de méthodes d'analyse 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. 9<sup>e</sup> Édition)

Des dispositions particulières s'appliquent à la section Choix de la souche vaccinale :

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'exemple 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. 9<sup>e</sup> Édition)

<sup>1</sup> Remarque : Il convient de noter que dans le cas des vaccins, les essais de libération sont effectués à plusieurs étapes du procédé de fabrication (c.-à-d. sur les produits intermédiaires), et ne se limitent pas au produit fini. Les stratégies PAT et/ou de libération en temps réel demeurent néanmoins des solutions alternatives aux stratégies d'essai décrites dans les monographies de vaccins.

## 3.2. Méthodes alternatives

Les méthodes d'essai prescrites dans les monographies et les chapitres généraux sont les méthodes de référence sur lesquelles se basent les normes de qualité. Comme indiqué sous 3.1. Exigences de pharmacopées, d'autres méthodes d'analyse validées peuvent être utilisées, conformément aux *Prescriptions générales* et sous réserve de l'approbation de l'Autorité compétente.

Dans certains cas, la description d'une méthode peut être donnée à titre d'« exemple » de méthode jugée appropriée. De telles méthodes sont qualifiées d'« exemples » car la méthode d'essai décrite peut être utilisée en tant que telle ou être remplacée par une autre procédure appropriée et validée, sans avoir à démontrer son équivalence avec la méthode donnée en exemple, sous réserve de l'approbation de l'Autorité compétente.

### 3.2.1. 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)<sup>2</sup>,

la Commission européenne de Pharmacopée s'est engagée dans la voie de la réduction de l'emploi d'animaux dans les essais de pharmacopée, chaque fois que possible, et elle encourage tous ceux qui contribuent à ses travaux à chercher des méthodes alternatives. Un essai sur animaux n'est introduit dans une monographie que lorsqu'il a été démontré qu'il est indispensable pour assurer un contrôle de pharmacopée satisfaisant.

Selon les dispositions de la Convention, les essais décrits dans les monographies de la Ph. Eur. doivent être réalisés de telle façon qu'ils utilisent le moins d'animaux possible tout en conservant un résultat valable, 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*).

En outre, comme indiqué dans les *Prescriptions générales*, en démontrant la conformité à la Pharmacopée, les fabricants peuvent envisager d'établir des systèmes supplémentaires de surveillance de la reproductibilité de la production. Dans le cas où une monographie prescrit des essais sur animaux et avec l'accord de l'Autorité compétente, le choix des essais effectués pour évaluer la conformité à la Ph. Eur. est fait de manière à réduire, autant que possible, l'emploi d'animaux.

Une méthode alternative peut offrir des améliorations en termes de bien-être animal, conformément aux principes du remplacement, de la réduction et de l'affinement des essais sur animaux (principe dit des « 3R »). Toutefois, l'introduction de méthodes alternatives *in vitro* pour remplacer les méthodes *in vivo* a souvent été écartée en raison des propriétés de ces dernières plutôt que de la pertinence des premières, et la démonstration de l'équivalence peut non seulement être problématique, mais sa pertinence peut aussi être discutable. Compte tenu de ces difficultés, le chapitre général 5.2.14. *Substitution de méthode(s) in vitro aux méthodes in vivo pour le contrôle de la qualité des vaccins* a été élaboré pour faciliter la transition des méthodes *in vivo* aux méthodes *in vitro*.

Le chapitre général 5.2.14 donne des indications sur la façon de valider des méthodes alternatives *in vitro*, lorsque la comparaison directe avec une méthode *in vivo* existante n'est pas appropriée

<sup>2</sup> Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques. Série des Traités Européens n° 123. Conseil de l'Europe (1986).

pour des raisons indépendantes de la pertinence de la méthode *in vitro*. Ce chapitre envisage la démonstration de la validité d'une méthode alternative *in vitro* sans comparaison directe (notion de « substitution ») et étudie les méthodes alternatives pour le remplacement des méthodes *in vivo*. Un élément clé du chapitre est l'accent mis sur la justification scientifique des méthodes *in vitro* par rapport à ce que les méthodes *in vivo* actuelles permettent d'obtenir. Le chapitre fournit des exemples de cadres méthodologiques pour la substitution de nouvelles méthodes *in vitro* aux mesures *in vivo* de l'activité et de l'innocuité des vaccins, y compris la détection des agents viraux étrangers dans les vaccins.

### 3.3. Chapitres généraux

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.*

Méthodes générales	Numéro du chapitre	Applicable aux	
		vaccins pour usage humain	immunosérums pour usage humain
<b>Méthodes de dosage</b>			
Aluminium dans les vaccins adsorbés	2.5.13	×	
Calcium dans les vaccins adsorbés	2.5.14	×	
Phénol dans les immunosérums et les vaccins	2.5.15	×	×
Protéines dans les vaccins polysidiques	2.5.16	×	
Acides nucléiques dans les vaccins polysidiques	2.5.17	×	
Phosphore dans les vaccins polysidiques	2.5.18	×	
O-Acétyle dans les vaccins polysidiques	2.5.19	×	
Hexosamines dans les vaccins polysidiques	2.5.20	×	
Méthylpentoses dans les vaccins polysidiques	2.5.21	×	
Acides uroniques dans les vaccins polysidiques	2.5.22	×	
Acide sialique dans les vaccins polysidiques	2.5.23	×	
Ribose dans les vaccins polysidiques	2.5.31	×	
<b>Méthodes biologiques</b>			
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	×	
Toxine coquelucheuse résiduelle	2.6.33	×	
<b>Titrages biologiques</b>			
Titration de l'activité du vaccin diphtérique adsorbé	2.7.6	×	
Titration de l'activité du vaccin coquelucheux à cellules entières	2.7.7	×	
Titration de l'activité du vaccin tétanique adsorbé	2.7.8	×	
Titration de l'activité du vaccin de l'hépatite A	2.7.14	×	
Titration de l'activité du vaccin de l'hépatite B (ADNr)	2.7.15	×	
Titration de l'activité du vaccin coquelucheux acellulaire	2.7.16	×	
Titration de l'activité <i>in vivo</i> du vaccin poliomyélitique inactivé	2.7.20	×	
Indice de floculation (Lf) des toxines et anatoxines diphtériques et tétaniques (titration de Ramon)	2.7.27	×	
Immunonéphélométrie pour le dosage des composants de vaccins	2.7.35	×	

Textes généraux	Numéro du chapitre	Applicable aux	
		vaccins pour usage humain	immunosérums pour usage humain
Élevages de poulets exempts de microorganismes pathogènes spécifiés pour la production et le contrôle de qualité des vaccins	5.2.2	×	
Substrats cellulaires utilisés pour la production de vaccins pour usage humain	5.2.3	×	
Protéines vectrices pour la production de vaccins polysidiques conjugués pour usage humain	5.2.11	×	
Substitution de méthode(s) <i>in vitro</i> aux méthodes <i>in vivo</i> pour le contrôle de la qualité des vaccins	5.2.14	×	×

Les chapitres généraux qui figurent dans le tableau sont publiés dans les rubriques 2.5. *Méthodes de dosage*, 2.6. *Méthodes biologiques*, 2.7. *Titrages biologiques* et 5.2. *Textes généraux sur les produits biologiques*. Ils s'appliquent chaque fois qu'ils sont indiqués en référence dans une monographie de vaccins/immunosérums pour usage humain. La liste ci-dessus fait référence à des textes applicables exclusivement aux vaccins et/ou immunosérums pour usage humain.

### 3.4. Monographies générales

Les monographies générales suivantes s'appliquent respectivement aux vaccins et aux immunosérums pour usage humain :

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

Ces monographies sont publiées sous la rubrique Monographies générales de la Ph. Eur.

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 :

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

### 3.5. Monographies spécifiques

Les monographies spécifiques de vaccins pour usage humain et d'immunosérums pour usage humain sont publiées dans la Ph. Eur. selon l'ordre alphabétique de leurs titres dans 2 sections distinctes intitulées *Vaccins pour usage humain* et *Immunosérums pour usage humain*.

### 3.6. Comment sont élaborés et mis à jour les chapitres généraux et les monographies

#### 3.6.1. Inclusion d'une nouvelle monographie ou d'un nouveau chapitre général dans la Ph. Eur.

Les propositions d'introduction d'une nouvelle monographie ou d'un nouveau chapitre général au programme de travail peuvent être faites par :

- le président de la Commission Européenne de Pharmacopée,
- une délégation auprès de la Commission Européenne de Pharmacopée,
- le président du Groupe 15, au nom du Groupe d'experts,
- le secrétariat de la Ph. Eur. sur la base, par exemple, d'informations et de données fournies via le *Helpdesk*<sup>3</sup> de l'EDQM par un fabricant ou un utilisateur de la Ph. Eur.

<sup>3</sup> [www.edqm.eu/hd](http://www.edqm.eu/hd).

La Commission européenne de Pharmacopée se prononce sur l'acceptation ou le refus de la proposition de nouvelle monographie ou de nouveau chapitre général. En cas d'acceptation, l'élaboration de la nouvelle monographie ou du nouveau chapitre général est ajoutée au programme de travail du Groupe d'Experts (voir le *Règlement intérieur de la Commission Européenne de Pharmacopée*<sup>4</sup>).

En ce qui concerne de nombreuses classes de substances actives ou de médicaments, une monographie n'est généralement (mais pas exclusivement) incluse dans la Ph. Eur. 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 de la Ph. Eur. 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 tenu compte des normes de qualité observées sur les vaccins déjà présents sur le marché lors de l'élaboration d'une nouvelle monographie ou d'un nouveau chapitre général. 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 de pharmacopée une fois la monographie ou le chapitre général finalisé(e) et publié(e) dans la Ph. Eur.

Une fois que la nouvelle monographie ou le nouveau chapitre général est rédigé(e), il/elle est publié(e) dans *Pharmeuropa* pour enquête publique<sup>5</sup>. Toutes les parties concernées disposent de 3 mois pour transmettre leurs commentaires à leur Autorité Nationale de Pharmacopée (ANP) qui rassemble tous les commentaires du même pays. Les ANP ont ensuite 2 mois pour envoyer les commentaires compilés au Secrétariat de la Ph. Eur. via le DRT (*Document Review Tool*) de l'EDQM. Les fabricants non européens ou n'appartenant à aucune organisation paneuropéenne ont 3 mois pour faire part de leurs commentaires au Secrétariat via le *Helpdesk*.

Le Secrétariat consolide les commentaires soumis qui sont ensuite examinés par le Groupe 15 à la fin de la période de consultation.

Après examen de ces commentaires, en l'absence de modification majeure apportée à la monographie ou au chapitre général publié(e) pour commentaires dans *Pharmeuropa*, la monographie ou le chapitre général est proposé(e) pour adoption à la session suivante de la Commission européenne de Pharmacopée. Si une modification majeure est apportée à la monographie ou au chapitre général, le texte est de nouveau publié pour enquête publique dans *Pharmeuropa*.

Si la monographie ou le chapitre général est adopté(e), il/elle est publié(e) dans la Ph. Eur. 6 mois après la session de la Commission à laquelle il a été adopté, et mis en application 6 mois plus tard. Si le texte n'est pas adopté par la Commission, il peut être renvoyé au Groupe qui en poursuivra

4 Règlement Intérieur de la Commission Européenne de Pharmacopée (document de référence : PA/PH/SG (16) 85 COM). Conseil de l'Europe, Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (2016), <https://www.edqm.eu/fr/commission-europeenne-de-pharmacopée>.

5 <http://pharmeuropa.edqm.eu/TextsForComment/>.

l'élaboration ou il peut être décidé de ne pas publier dans la Ph. Eur. de monographie ou de chapitre général sur le produit ou la méthode en question.

### 3.6.2. Révision des monographies et des chapitres généraux

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

- le président de la Commission Européenne de Pharmacopée,
- une délégation auprès de la Commission Européenne de Pharmacopée,
- le président du Groupe 15, au nom du Groupe d'experts,
- le secrétariat de la Ph. Eur. sur la base, par exemple, d'informations et de données fournies via le *Helpdesk* de l'EDQM par un fabricant ou un utilisateur de la Ph. Eur.

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 ou d'un chapitre général, 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 publié le texte révisé.

Une fois la monographie ou le chapitre général révisé(e), il/elle est publié(e) dans *Pharmeuropa* pour enquête publique. Toutes les parties intéressées disposent de 3 mois pour transmettre leurs commentaires à leur ANP qui rassemble tous les commentaires du même pays. Les ANP ont ensuite 2 mois pour communiquer l'ensemble des commentaires au Secrétariat de la Ph. Eur. via le DRT (*Document Review Tool*) de l'EDQM. Les fabricants non européens ou n'appartenant à aucune organisation paneuropéenne ont 3 mois pour faire part de leurs commentaires au Secrétariat de la Ph. Eur. via le *Helpdesk*.

Le Secrétariat consolide les commentaires soumis qui sont ensuite examinés par le Groupe 15 à la fin de la période de consultation.

Après examen de ces commentaires, en l'absence de modification majeure apportée à la monographie ou au chapitre général publié(e) pour commentaires dans *Pharmeuropa*, la monographie ou le chapitre général est proposé(e) pour adoption à la session suivante de la Commission européenne de Pharmacopée. Si une modification majeure est apportée à la monographie ou au chapitre général, le texte est de nouveau publié pour enquête publique dans *Pharmeuropa*.

Si la monographie ou le chapitre général est adopté(e), il/elle est publié(e) dans la Ph. Eur. 6 mois après la session de la Commission à laquelle il a été adopté, et mis en application 6 mois plus tard. Si le texte révisé n'est pas adopté par la Commission, il peut être renvoyé au Groupe qui en poursuivra l'élaboration ou il peut être décidé de le maintenir tel que publié précédemment.

## 4. Structure et contenu des monographies relatives aux vaccins pour usage humain

### 4.1. Principes 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 de la monographie générale s'appliquent à tous les vaccins pour usage humain, y compris ceux pour lesquels il n'existe pas de monographie spécifique. La monographie générale prescrit des exigences essentielles qui complètent et élargissent les exigences figurant dans les monographies relatives à des vaccins spécifiques. Les auteurs et utilisateurs de monographies spécifiques doivent être familiarisés avec le contenu de la monographie générale pour pouvoir élaborer/utiliser correctement les monographies spécifiques. Les exigences données dans la monographie générale 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, 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 monographies spécifiques doivent être utilisées et appliquées, en tenant compte des explications, indications et exigences fournies dans tous les *Prescriptions générales* et dans les monographies générales mentionnées précédemment.

Il est supposé que les méthodes d'essai et de dosage utilisées en routine sont correctement mises en œuvre par les utilisateurs (en vérifiant notamment leur applicabilité), conformément aux procédures convenues, comme celles figurant dans le *Guide technique pour l'élaboration des monographies (2015)*.

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.

### 4.2. Sections des monographies

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

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

#### 4.2.1. Définition

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.

L'introduction d'un nouveau type de vaccin dirigé contre la même maladie qu'un vaccin couvert par une monographie spécifique peut donner lieu à une révision de la monographie ou à l'élaboration d'une nouvelle monographie. Si un produit est hors champ d'application d'une

monographie spécifique, la monographie ne lui est pas applicable. Dans ce cas, seule s'applique la monographie générale *Vaccins pour usage humain*.

#### 4.2.2. Production

Cette section décrit les caractéristiques essentielles du processus de fabrication, la libération des lots comprise. Elle respecte en général la chronologie de la production d'un vaccin.

Cette section s'adresse principalement aux fabricants.

Elle contient des informations relatives à des points à aborder pour la production du vaccin, le type d'essais être menés au cours du développement du produit, les essais de routine pouvant être effectués sur les intermédiaires 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 ».

##### 4.2.2.1. Dispositions générales

Cette section décrit à la fois un ensemble d'exigences et d'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 permettent de démontrer la reproductibilité de la production.

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

##### 4.2.2.2. Substrat de multiplication

**Milieus 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.

##### 4.2.2.3. 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.

##### 4.2.2.4. 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, il est exigé que des cellules témoins de la culture cellulaire de production satisfassent à un essai d'identification et aux exigences concernant les agents étrangers (2.6.16).

##### 4.2.2.5. Purification et 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 fait appel à des lignées cellulaires continues (cas de certains vaccins viraux), cette section exige qu'il soit démontré que le procédé de purification réduit régulièrement la teneur et la taille, le cas échéant, de l'ADN de la cellule hôte. Si une limite de teneur en ADN résiduel est mentionnée dans une monographie spécifique, elle s'applique au vaccin concerné. Conformément au chapitre 5.2.3, une limite supérieure acceptable pour chaque vaccin produit dans des lignées cellulaires continues doit être établie selon une approche basée sur une analyse des risques.

Pour les vaccins inactivés, l'absence de virus infectieux résiduel est vérifiée par une évaluation de la reproductibilité du procédé d'inactivation, ainsi que par des essais tout au long du procédé d'inactivation et à son stade final.

#### 4.2.2.6. *Vrac final*

Si un conservateur antimicrobien est incorporé au vaccin, cette section exige que sa teneur en soit déterminée.

Un essai de stérilité/contamination bactérienne et fongique (2.6.1) est décrit dans la section. 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.

Un vrac final ne peut être utilisé pour la préparation du lot final que s'il satisfait aux exigences de cette section. Une déclaration à cet effet figure sous *Vrac final*.

#### 4.2.2.7. *Lot final*

La dénomination « Lot final » s'applique au vrac final réparti aseptiquement dans des récipients stériles à fermeture inviolable.

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.

Dans le cas des vaccins vivants, un essai de stabilité thermique peut être exigé sur le lot final pour contrôler la reproductibilité de la sensibilité à la chaleur des particules virales/bactériennes dans le produit d'un lot à l'autre, conformément à la monographie générale *Vaccins pour usage humain* (0153).

#### 4.2.3. **Identification**

Cette section décrit comment identifier le produit. À des fins d'identification, la principale caractéristique est généralement vérifiée par des méthodes appropriées comme le titrage d'activité, qui peut aussi servir à identifier le vaccin, ou par la reconnaissance des antigènes présents dans le vaccin au moyen d'anticorps spécifiques, etc.

#### 4.2.4. Essai

Une série d'essais (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) à effectuer sur chaque lot est prescrite et des valeurs limites sont données, sauf exception justifiée. Le produit doit être conforme à ces exigences pendant toute sa durée de conservation.

#### 4.2.5. 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.

Cet essai vise à déterminer la capacité d'un vaccin à induire la formation d'anticorps spécifiques dirigés contre l'agent pathogène, 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.

La date de péremption peut être calculée à partir du début de l'essai d'activité ou de la détermination du titre en virus, selon le cas, ou à partir du début du premier essai d'activité ou détermination de titre, pour les vaccins combinés, ou à partir de la date de remplissage.

#### 4.2.6. Conservation

Cette section est donnée à titre d'information. Elle donne des informations sur les conditions de conservation. Ces conditions sont indiquées par le fabricant. Elles sont validées par des essais de stabilité démontrant que le produit sera conforme pendant toute sa période de validité.

Sauf indication contraire dans une monographie spécifique, la conservation des vaccins est supposée conforme à celle qui est décrite dans la monographie générale *Vaccins pour usage humain (0153)*.

#### 4.2.7. Étiquetage

Les exigences d'étiquetage qui figurent dans la monographie générale *Vaccins pour usage humain (0153)* s'appliquent à tous les vaccins pour usage humain. Dans certains cas, des indications supplémentaires peuvent être exigées pour un vaccin particulier. Ces informations sont incluses dans la section Étiquetage de la monographie spécifique et s'ajoutent aux 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, sur l'emballage, sur une notice jointe à l'emballage, sur le certificat d'analyse qui accompagne le produit, selon la décision de l'Autorité compétente. (Ph. Eur., 9<sup>e</sup> Edition)

## 5. Structure et contenu de la monographie générale Immunosérums d'origine animale pour usage humain

Les dispositions de la monographie générale *Immunosérums d'origine animale pour usage humain (0084)* s'appliquent à tous les immunosérums d'origine animale pour usage humain, y compris ceux pour lesquels il n'existe pas de monographie spécifique.

La monographie générale 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 de tous les immunosérums. Contrairement aux vaccins pour usage humain, la majorité des exigences, y compris les essais à effectuer sur les lots de produit, figurent dans la monographie générale. Les monographies spécifiques sont peu nombreuses et contiennent une quantité limitée d'informations supplémentaires, la plupart concernant le titrage d'activité.

Bien que différentes par leurs contenus, les informations fournies dans les sections *Définition*, *Conservation* et *Étiquetage* peuvent être interprétées de manière semblable dans les 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.

### 5.1. Définition

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

### 5.2. Production

#### Dispositions générales

Cette section décrit à la fois un ensemble d'exigences et d'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 pour usage humain et qui permettent de démontrer la reproductibilité du procédé de fabrication.

#### Animaux

Cette section décrit les exigences relatives à la sélection, à l'hébergement, à l'alimentation, au contrôle sanitaire et à la surveillance des animaux utilisés pour la production d'immunosérums. Les conditions d'utilisation des antibiotiques ou des vaccins sont également décrites.

#### Immunisation

Cette section décrit la préparation des antigènes utilisés pour immuniser les animaux et la procédure d'immunisation.

#### Prélèvement du sang ou du plasma

Les exigences relatives au prélèvement de sang sur les animaux vaccinés (locaux, séance de prélèvement) sont décrites dans cette section.

Les essais à effectuer avant purification sur le plasma ou sur les sérums prélevés sont indiqués : recherches de virus contaminants, activité, teneur en protéines.

### **Purification et inactivation virale**

Cette section indique certaines des méthodes chimiques ou physiques pouvant être utilisées pour purifier les immunoglobulines et les approches permettant d'éviter la contamination du produit, la formation d'agrégats protéiques et la formation de composants supplémentaires pouvant compromettre la qualité et l'innocuité du produit.

Un produit intermédiaire ne peut être utilisé pour la préparation du vrac final que s'il satisfait à l'exigence de pureté définie dans la monographie générale.

### **Vrac final**

Conformément à la monographie générale, si un conservateur antimicrobien est ajouté dans le vrac final, sa teneur doit être déterminée.

Cette section décrit un essai de stérilité (2.6.1).

Un vrac final ne peut être utilisé pour la préparation du lot final que s'il satisfait aux exigences de cette section.

### **Lot final**

La dénomination « lot final » s'applique au vrac final réparti aseptiquement dans des récipients stériles à fermeture inviolable.

Seul un lot final qui satisfait à chacun des essais décrits sous Identification, Essai (le cas échéant) et Activité peut être libéré. La monographie générale permet que certains essais peuvent être omis s'ils ont été effectués avec des résultats satisfaisants sur le vrac final (Osmolalité, Teneur en protéines, Distribution de taille moléculaire, Conservateur antimicrobien, Stabilisant, Pureté, Protéines étrangères et Albumine).

## **5.3. Identification**

Cette section décrit comment 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.

## **5.4. Caractères**

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

## **5.5. Essai**

Une série d'essais (par exemple, la teneur en conservateur antimicrobien, en albumine, en stabilisant, en phénol, en eau, la détermination de la distribution de taille moléculaire, l'essai de stérilité, de recherche des pyrogènes, etc.) à effectuer sur chacun des lots du lot final est prescrite et des valeurs limites sont données, sauf exception justifiée. Le produit doit être conforme à ces exigences pendant toute sa durée de conservation.

## **5.6. Activité**

Dans les cas appropriés, la monographie spécifique précise comment effectuer le titrage.

## 5.7. Conservation

Sauf indication contraire dans une monographie spécifique, la conservation des immunosérums est supposée conforme aux spécifications de la monographie générale *Immunosérums d'origine animale pour usage humain (0084)*.

## 5.8. Étiquetage

Les dispositions concernant l'étiquetage qui figurent dans la monographie générale *Immunosérums d'origine animale pour usage humain (0084)* s'appliquent à tous les immunosérums pour usage humain. Dans les cas appropriés, des indications supplémentaires peuvent être exigées pour un immunosérum particulier. Ces informations sont incluses dans la section *Étiquetage* de la monographie spécifique et s'ajoutent aux 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 jointe à l'emballage ou un certificat d'analyse qui accompagne le produit, selon la décision de l'Autorité compétente. (Ph. Eur., 9<sup>e</sup> Edition)

## 6. Guide de rédaction pour l'élaboration des monographies spécifiques de vaccins pour usage humain

### 6.1. Texte normalisé pour la rédaction des monographies de vaccins pour usage humain

La présente section 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 de vaccins pour usage humain. 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.

### 6.2. Titre des monographies spécifiques

Format recommandé : « Vaccin » + nom de la maladie + type (vivant, inactivé, adsorbé, virosomal, etc.) + (voie d'administration [en cas d'administration non parentérale]) (oral, nasal, etc.)

La terme « ADNr » est ajouté entre parenthèses lorsque le ou les antigènes vaccinaux sont fabriqués par la technologie de l'ADN recombinant. De même, la mention « préparé sur cultures cellulaires » est ajoutée lorsque la ou les souches virales vaccinales sont cultivées sur des cultures cellulaires.

Exemples : *Vaccin rougeoleux vivant* ; *Vaccin tétanique adsorbé* ; *Vaccin grippal inactivé (antigène de surface)* ; *Vaccin grippal inactivé (antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires)* ; *Vaccin vivant oral à rotavirus*.

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 adsorbé*

#### 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*
- Vaccins à base de composants
  - *Vaccin de l'hépatite B (ADNr)*
  - *Vaccin du papillomavirus humain (ADNr)*

#### Vaccins bactériens

- Vaccins vivants
  - *Vaccin typhoïdique vivant, oral, souche Ty 21a*
  - *Vaccin BCG cryodesséché*
- Vaccins inactivés
  - *Vaccin cholérique oral inactivé*
- Vaccins anatoxiniques (et autres vaccins à base de composants)
  - *Vaccin diphtérique adsorbé, Vaccin tétanique adsorbé, Vaccin coquelucheux (adsorbé, multicomposé, acellulaire)*

### 6.3. Définition

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

### 6.4. Production

La monographie générale *Vaccins pour usage humain (0153)* contient les sous-chapitres suivants (énumérés ci-après comme dans la monographie générale) :

- Dispositions générales
- Substrats pour la multiplication des microorganismes
- Lots de semence/banques de cellules
- Milieux de culture
- Multiplication et récolte
- Cellules témoins
- Œufs témoins
- Purification
- Inactivation
- Protéines vectrices

- Essai de stérilité des intermédiaires précédant le vrac final
- 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

En règle générale, les monographies spécifiques des vaccins contiennent les sous-sections suivantes (*listes non exhaustives fournies à titre d'exemples*) :

#### **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
- Lot final

#### **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

#### **Vaccins polysidiques (vaccins non conjugués)**

- Dispositions générales
- Lots de semence
- Culture et récolte
- Polysides purifiés
- Vrac final
- Lot final

#### **Vaccins polysidiques (vaccins conjugués)**

- Dispositions générales
- Lots de semence
- Polysides purifiés
- Protéine vectrice
- Conjugué en vrac
- Vrac final
- Lot 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.

## 6.5. Essai

La monographie générale *Vaccins pour usage humain (0153)* contient les essais suivants (énumérés ci-après comme dans la monographie générale) :

- pH
- Adjuvant
- Aluminium
- Calcium
- Formaldéhyde libre
- Phénol
- Eau
- Volume extractible
- Endotoxines bactériennes

En règle générale, les monographies spécifiques des vaccins contiennent les essais suivants (*listes non exhaustives fournies à titre d'exemples*) :

- Toxine coquelucheuse résiduelle, 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/masse moléculaire, pour les vaccins polysaccharidiques
- 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.

[www.edqm.eu](http://www.edqm.eu)

Le Conseil de l'Europe est la principale organisation de défense des droits de l'homme du continent. Il comprend 47 États membres, dont tous les membres de l'Union européenne. La Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (EDQM) est une direction du Conseil de l'Europe qui a pour mission de contribuer au droit essentiel des êtres humains d'avoir accès à des médicaments et des soins de santé de bonne qualité, ainsi que de promouvoir et de protéger la santé publique.