

# Réglementation des vaccins

S'appuyer sur les autorités de réglementation pharmaceutique existantes



**DEPARTEMENT DES VACCINS  
ET PRODUITS BIOLOGIQUES**



*Organisation mondiale de la Santé  
Genève  
1999*

---

**Le Département Vaccins et produits biologiques  
remercie les donateurs dont l'appui financier a rendu possible  
l'élaboration du présent document.**

**Le présent document a été élaboré par l'équipe  
d'Accès aux technologies  
du Département Vaccins et produits biologiques**

*Numéro de référence pour les commandes :  
WHO/V&B/99.10  
Imprimé en décembre 1999  
(Version anglaise imprimée en août 1999)*

**Le présent document est disponible sur Internet à l'adresse suivante :  
[www.who.int/gpv-documents/](http://www.who.int/gpv-documents/)**

**Pour commander des exemplaires, s'adresser à :**  
Organisation mondiale de la Santé  
Département Vaccins et produits biologiques  
CH-1211 Genève 27 (Suisse)  
• Télécopie : +41 22 791 41 93/791 41 92 •  
• Adresse électronique : [vaccines@who.ch](mailto:vaccines@who.ch) •

© Organisation mondiale de la Santé 1999

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation. S'il peut être commenté, résumé ou cité sans aucune restriction, il ne saurait cependant être reproduit ni partiellement ou en totalité, pour la vente ou à des fins commerciales.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

---

# Table des matières

<i>Remerciements</i> .....	v
<b>1. Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Principes et procédures particuliers applicables à la réglementation, au contrôle et à la standardisation des vaccins</b> .....	<b>2</b>
<b>3. Vue d'ensemble des fonctions d'une autorité de réglementation pharmaceutique</b> .....	<b>4</b>
3.1 Autorisation de mise sur le marché (enregistrement) des produits.....	5
3.2 Inspection et homologation des fabricants .....	6
3.3 Inspection et homologation des distributeurs .....	6
3.4 Surveillance après mise sur le marché.....	6
3.5 Réglementation de la promotion commerciale des produits .....	6
3.6 Autorisation d'essais cliniques .....	6
3.7 Capacité de réglementation .....	6
<b>4. Quelles sont les caractéristiques essentielles d'un système de réglementation pour les vaccins ?</b> .....	<b>8</b>
4.1 Mission .....	9
4.2 Personnel, ressources et qualifications .....	10
4.3 Évaluation des compétences.....	10
4.4 Fonctions supplémentaires essentielles d'un système de réglementation des vaccins .....	10
<b>5. Quelle est la marche à suivre ?</b> .....	<b>14</b>
5.1 Création d'un groupe spécial .....	14
5.2 Inventaire et auto-évaluation .....	14
5.3 Détermination des besoins.....	14
5.4 Élaboration d'un plan .....	15
5.5 Exécution .....	15
5.6 Surveillance et suivi .....	15

---

<b>Annexe 1 : Références .....</b>	<b>16</b>
<b>Annexe 2 : Indicateurs pour l'auto-évaluation des capacités fonctionnelles de réglementation des vaccins dans le cadre de la réglementation des médicaments .....</b>	<b>18</b>
<b>Annexe 3 : Indicateurs relatifs à la situation du système de réglementation des vaccins et des six fonctions de contrôle .....</b>	<b>21</b>
<b>Annexe 4 : Lignes directrices applicables à la sous-traitance de services de laboratoire pour la réglementation des vaccins .....</b>	<b>24</b>
<b>Annexe 5 : Mandat du groupe spécial chargé d'élaborer la réglementation des vaccins .....</b>	<b>28</b>
<b>Annexe 6 : S'appuyer sur une autorité de réglementation pharmaceutique qui fonctionne .....</b>	<b>30</b>

---

# Remerciements

Le Département Vaccins et produits biologiques remercie les donateurs dont l'aide

financière sans objet désigné a permis la réalisation du présent document, et notamment la Banque mondiale, le DFID et le Gouvernement japonais.

Le Département remercie également les 400 personnes et plus qui, dans 38 pays, ont contribué à la production de ce document, M. David Halliday qui en a rédigé l'annexe 4 "Lignes directrices applicables à la sous-traitance de services de laboratoire pour la réglementation des vaccins" et les participants à la consultation informelle d'experts sur la réglementation nationale des vaccins, qui s'est tenue à Genève les 21 et 22 janvier 1999, pour leur contribution à cette étude.

---

# 1. Introduction

L'avis de l'OMS est souvent sollicité par les autorités de réglementation pharmaceutique (*drug regulatory authorities* (DRA)) et par les responsables du ministère de la santé chargés de mettre en place des moyens de réglementation des produits biologiques, et en particulier des vaccins. Si les vaccins entrent généralement dans la définition légale des produits biologiques, et relèvent ainsi de la compétence des DRA, d'autres considérations s'appliquent à leur réglementation et à leur contrôle.

Les présents principes directeurs reposent sur une analyse des activités dans ce domaine dans plusieurs pays. Ils ont été élaborés conjointement par le Département Médicaments essentiels et autres (anciennement Programme d'Action pour les Médicaments essentiels et Division de la Gestion et des Politiques pharmaceutiques) et par le Département Vaccins et produits biologiques (anciennement Programme mondial des Vaccins et Vaccination). Ils reposent sur des documents OMS publiés antérieurement par trois comités d'experts de l'OMS, à savoir le Comité d'experts de la Standardisation biologique, le Comité d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques et le Comité d'experts de l'Utilisation des Médicaments essentiels (la liste des références essentielles figure à l'annexe 1). Ces principes directeurs sont destinés aux pays dotés de DRA qui fonctionnent bien, mais qui ne sont pas encore engagés dans la réglementation et le contrôle des vaccins et autres produits biologiques.

Les DRA en exercice qui souhaitent mettre en place ou renforcer des systèmes permettant une réglementation efficace des produits biologiques utilisés sur le territoire national ainsi que des produits fabriqués localement et destinés à l'exportation pourront également s'en inspirer. L'approche adoptée a consisté à ajouter de nouvelles fonctions et des mécanismes de coordination à ceux qui existaient déjà au sein de la DRA pour tous les produits pharmaceutiques, plutôt qu'à créer des autorités entièrement nouvelles. Une DRA qui assume des fonctions supplémentaires et se dote du personnel nécessaire pour réglementer les vaccins est donc considérée comme étant dotée d'un système de réglementation des vaccins. Certains documents de l'OMS utilisent également l'expression autorité nationale de contrôle (*National Control Authority* (NCA)) ou autorité nationale de réglementation (*National Regulatory Authority* (NRA)). Aucun de ces termes n'implique de structure distincte pour la réglementation des produits biologiques.

---

## 2. Principes et procédures particuliers applicables à la réglementation, au contrôle et à la standardisation des vaccins

Des programmes de vaccination bien gérés ont permis de réduire considérablement la morbidité et la mortalité dues aux maladies dans la plupart des pays. Une maladie majeure, la variole, a été totalement éradiquée en grande partie grâce à la vaccination, et une autre, la poliomyélite, a disparu d'une bonne partie de la surface du globe et pourrait être éradiquée dans les prochaines années, tandis que l'incidence de la rougeole a beaucoup diminué. Les vaccins sont l'une des interventions de santé publique les plus rentables et parmi les produits à usage médical les plus sûrs.

Ces réalisations considérables ont été possibles en partie grâce à des principes et procédures efficaces et reconnus au niveau international, qui ont permis de garantir un niveau élevé d'innocuité, d'efficacité et de qualité des vaccins. Les vaccins se distinguent des médicaments thérapeutiques d'abord en raison de la nature biologique — et donc par essence variable — des produits eux-mêmes, des matières premières utilisées dans leur production et des méthodes biologiques utilisées pour les tester. Aussi des compétences et des procédures particulières sont-elles nécessaires pour les fabriquer, les contrôler et les réglementer. L'utilisation de matériels normalisés appropriés et des préparations de référence OMS, lorsqu'elles existent, est essentielle pour la standardisation et le contrôle des vaccins.

De nouveaux vaccins sont sans cesse mis au point, et ils vont représenter des défis nouveaux et complexes pour les autorités de réglementation ainsi que pour les fabricants de vaccin. On citera à cet égard en particulier les vaccins conjugués tels que les vaccins antiméningococcique et antipneumococcique. De plus, des vaccins de conception et de structure fondamentalement nouvelles, tels que les vaccins à ADN, sont actuellement évalués.

Les vaccins ont ceci de particulier qu'ils sont généralement administrés à de très grands nombres de personnes en bonne santé, pour la plupart des nourrissons, dans le cadre des programmes nationaux de vaccination ; c'est pourquoi l'innocuité et la qualité de ceux-ci sont essentielles. Et si les vaccins jouent un rôle déterminant dans la médecine préventive, l'histoire récente a montré qu'ils présentaient un niveau généralement élevé d'innocuité par rapport à leurs avantages. Dans la plupart des cas, on ne peut craindre que des réactions indésirables mineures, qui ne remettent pas en cause le rapport risques/avantages de la vaccination. Un certain nombre de risques potentiels et théoriques s'attachent à leur utilisation, à savoir la présence accidentelle d'agents dérivés des matériaux sources ou introduits pendant la fabrication ou, dans le cas des vaccins vivants, la présence de micro-organismes virulents (retour à la virulence du virus vaccin). Dans ces cas-là, il peut y avoir risque éventuel pour l'ensemble de la communauté, et non pas uniquement pour les personnes vaccinées.

---

En raison de ces risques potentiels pour la santé publique et de la complexité et de la variabilité des produits, l'OMS recommande que les tests de qualité des fabricants soient passés en revue et que les autorités nationales de réglementation procèdent éventuellement à des épreuves complémentaires avant d'autoriser la mise en circulation d'un produit. Un niveau élevé d'expertise scientifique spécialisée est donc exigé pour la réglementation et les essais avant mise en circulation des lots de vaccins. Ces dernières années, la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché et les contrôles de qualité effectués tant par les fabricants que par les autorités nationales de réglementation sont devenus plus complexes du fait de la mise au point de formules de vaccin contenant un nombre accru d'immunogènes. Chaque nouvelle association doit faire l'objet de tests cliniques rigoureux, et les tests et spécifications peuvent varier pour chaque produit.

Il est important que la standardisation et le contrôle des vaccins par l'autorité nationale de réglementation et par le fabricant soient revus et modifiés en permanence en fonction des nouvelles connaissances scientifiques et techniques, avec une meilleure prise en compte des questions de qualité et d'innocuité. Les autorités de réglementation doivent donc se tenir à la pointe du progrès et être particulièrement sensibilisées aux évolutions scientifiques dans le domaine des vaccins.

---

### 3. Vue d'ensemble des fonctions d'une autorité de réglementation pharmaceutique

L'objectif général d'une autorité de réglementation pharmaceutique (DRA) consiste à faire en sorte que les produits à usage médical (préparations pharmaceutiques, produits biologiques, y compris les vaccins, produits sanguins et autres produits biologiques) soient de qualité acceptable et présentent une innocuité et une efficacité acceptables, soient fabriqués et distribués de façon que leur qualité soit garantie jusqu'au moment où ils parviennent au patient/consommateur et fassent l'objet d'une promotion commerciale adéquate.\*

Les principales fonctions d'une DRA sont :

- l'enregistrement (homologation) des produits ;
- l'inspection et l'homologation des fabricants ;
- l'inspection et l'homologation des distributeurs ;
- la surveillance après mise sur le marché ;
- la réglementation de l'argumentation qui peut être faite pour la promotion commerciale des produits ;
- l'autorisation des essais cliniques.

Une DRA ne peut être efficace que si :

- le fondement juridique de toutes ses fonctions existe dans la législation et la réglementation ;
- elle dispose de ressources humaines et financières suffisantes ;
- elle a accès aux compétences scientifiques voulues ;
- elle a accès à un laboratoire de contrôle de la qualité.

---

\* On trouvera un examen approfondi de ces concepts dans le document intitulé "Pour une réglementation efficace des médicaments : que peut faire un pays ?". WHO/HTP/EDM/MAC(11)/99.6.

---

### 3.1 Autorisation de mise sur le marché (enregistrement) des produits

La fonction couvre plusieurs activités :

- *Évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché (enregistrement) des nouveaux produits.*

La DRA a trois options :

- a) Procéder à sa propre évaluation de la documentation soumise du point de vue de la qualité, de l'innocuité, de l'efficacité et de l'information sur le produit, sur la base du dossier soumis par l'auteur de la demande. C'est la procédure qui devra toujours être suivie pour les produits fabriqués dans le pays.
  - b) Utiliser des protocoles d'évaluation mis au point par des DRA dans d'autres pays comme base pour fonder ses propres décisions.
  - c) Se fonder sur les décisions prises par les DRA dans d'autres pays. Pour les produits importés, cela pourra consister à appliquer le système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international (annexe 1, référence 9). La DRA devra alors exiger que l'auteur de la demande soumette un certificat de produit pharmaceutique. Il s'agit d'un certificat délivré par la DRA du pays exportateur, qui contient des informations précisant si le produit est enregistré ou pas, quelles sont les informations sur le produit approuvées par la DRA (voir 3.5) et si le fabricant a fait l'objet d'une inspection et se conforme aux principes des bonnes pratiques de fabrication (BPF) de l'OMS.
- *La suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché (enregistrement) - si l'on dispose d'informations nouvelles sur le produit (par exemple en cas de nouvelles réactions indésirables graves) ou bien s'il ne répond pas aux conditions d'enregistrement (par exemple s'il n'est pas conforme aux spécifications de qualité ou que la composition a été modifiée) – ajoutés à la capacité de retirer des produits défectueux du marché.*
  - *L'évaluation des demandes de modification de produits enregistrés, par exemple des changements dans les spécifications de qualité, dans la composition ou dans le processus ou lieu de fabrication.*
  - *Le renouvellement des autorisations de mise sur le marché (enregistrement) à l'expiration de la période d'enregistrement. De nombreux pays fixent une période d'enregistrement limitée, généralement de cinq ans. À la fin de cette période, une demande de renouvellement de l'enregistrement doit être soumise avec ou sans documentation supplémentaire sur le produit si le fabricant ou l'importateur souhaite maintenir le produit sur le marché.*

La DRA dispose généralement d'un comité d'évaluation des médicaments doté de compétences scientifiques appropriées qui est soit un organe consultatif soit un organe décisionnel.

---

### **3.2 Inspection et homologation des fabricants**

Une autorisation délivrée par la DRA devrait être exigée pour la fabrication de tout produit à usage médical. Les fabricants devraient faire l'objet d'inspections au préalable, puis régulièrement après leur homologation pour vérifier que leurs installations et leurs méthodes de fabrication sont conformes aux principes directeurs nationaux ou internationaux concernant les BPF ou à d'autres exigences connexes.

### **3.3 Inspection et homologation des distributeurs**

Tous les maillons de la chaîne de distribution (importateurs, grossistes et détaillants/pharmacies) doivent être homologués et inspectés pour vérifier qu'ils répondent bien aux conditions exigées dans la réglementation pertinente pour l'obtention et la conservation de leur autorisation.

### **3.4 Surveillance après mise sur le marché**

- Surveillance de l'innocuité des produits mis sur le marché par le contrôle des réactions indésirables aux médicaments.
- Surveillance de la qualité des produits par l'analyse d'échantillons prélevés chez les fabricants et dans la chaîne de distribution, soit au hasard soit parce que l'on soupçonne des produits de ne plus répondre aux normes.

### **3.5 Réglementation de la promotion commerciale des produits**

Lorsqu'elle enregistre un produit, la DRA doit également approuver l'information donnée sur le produit (notice), à savoir les indications, les contre-indications, les mises en garde, etc. Ce sont ces données qui serviront de base à l'établissement des informations à l'intention des prescripteurs et des patients. Lorsque la loi exige que tous les éléments de promotion commerciale du produit soient conformes à l'information approuvée sur le produit, cela permet de réglementer la publicité en faveur du produit et la promotion de celui-ci.

### **3.6 Autorisation d'essais cliniques**

La loi doit exiger que les essais cliniques ne puissent être entrepris et menés qu'après autorisation/approbation par la DRA et conformément à la Déclaration d'Helsinki (voir annexe 1, référence 6). La DRA doit être habilitée à examiner les protocoles et, si nécessaire pour protéger la sécurité des sujets, à exiger une révision du protocole et/ou à mettre fin à l'essai.

### **3.7 Capacité de réglementation**

Une DRA pleinement développée s'acquitte de toutes les fonctions inscrites au tableau ci-après. Toutefois, s'il n'y a pas de fabricants dans le pays, la DRA n'a pas besoin de réaliser les inspections de conformité aux BPF, sauf si elle choisit d'inspecter des fabricants dans d'autres pays dont les produits sont importés. Elle peut également se fonder sur des évaluations et des décisions de DRA d'autres pays au lieu de procéder elle-même aux évaluations des demandes d'enregistrement.

	Enregistrement du produit			Activités après mise sur le marché	Inspection BPF	Inspection de la distribution	Réglementation de la promotion	Autorisation des essais cliniques
	Evaluation propre	Evaluation d'autres DRA	Décision d'autres DRA					
Produits fabriqués dans le pays	✓			✓	✓	✓	✓	✓
Produits importés	✓	✓	✓	✓	(✓)	✓	✓	✓

Seuls quelques pays en développement sont dotés d'une autorité de réglementation pleinement développée. On estime à l'heure actuelle que moins d'un État Membre de l'OMS sur six est dans ce cas. Ce sont généralement des pays industrialisés. Quant aux autres États Membres, environ trois sur six en sont à des stades opérationnels et de développement variables. Les deux autres n'ont pas de DRA ou seulement des moyens très limités fonctionnant avec difficulté.

---

## 4. Quelles sont les caractéristiques essentielles d'un système de réglementation pour les vaccins ?

Les considérations ci-après visent expressément la réglementation des vaccins et autres produits biologiques. En tenant compte de la variabilité inhérente à ces produits en raison de la nature biologique des matières premières, des processus de fabrication et des méthodes d'épreuve, l'OMS a recensé six fonctions de contrôle essentielles à confier à un système de réglementation des vaccins (NRA ou NCA). Ces fonctions sont les suivantes :

- Publication d'un ensemble d'exigences claires pour l'homologation (des produits et des fabricants)
- Surveillance de l'innocuité et de l'efficacité des vaccins sur le terrain
- Système de mise en circulation de lots
- Utilisation de laboratoires, le cas échéant
- Inspection régulière des fabricants pour vérifier le respect des BPF
- Évaluation de l'efficacité clinique à travers des essais cliniques autorisés.

Il sera également important que les autorités nationales de réglementation soient dotées de programmes de recherche solides qui leur permettent de se tenir au courant des progrès réalisés dans le domaine des vaccins. Enfin, en raison de la nature biologique particulière des vaccins, il est important que toutes les étapes du stockage et de la distribution soient bien contrôlées, jusqu'à l'utilisateur final. Dans de nombreux pays, cela n'incombe pas à l'autorité nationale de réglementation ; quoi qu'il en soit, cette tâche doit être exécutée convenablement.

Il convient de noter qu'aucune des références au système de réglementation des vaccins contenues dans le présent texte n'implique qu'il existe une structure de réglementation distincte consacrée aux vaccins. La terminologie utilisée se réfère à l'entité ou aux entités éventuellement chargées d'assurer la mise en oeuvre des six fonctions énumérées ci-dessus concernant la réglementation des vaccins.

Le degré d'exécution de ces fonctions dépendra de la source du produit. Le diagramme ci-après illustre les diverses fonctions de la DRA en matière de réglementation des vaccins dans les pays qui utilisent différents moyens pour se procurer leurs vaccins. L'OMS ayant déjà établi des procédures pour garantir que les fonctions de réglementation voulues sont exécutées pour les produits dont l'achat par des institutions des Nations Unies a été jugé acceptable (voir référence 12, annexe 1), les pays qui ne s'approvisionnent en vaccins que par l'intermédiaire d'une institution des Nations Unies (telle que l'OMS ou l'UNICEF) ont une moindre responsabilité en termes de fonctions de contrôle essentielles (voir référence 10, annexe 1, résumé).

Les pays qui à la fois produisent des vaccins et en achètent directement à d'autres pays doivent assumer une plus grande responsabilité en matière de qualité des vaccins.

- S'il est producteur de vaccins, le pays doit exécuter les six fonctions susmentionnées.
- Pour les pays qui importent des vaccins, les fonctions confiées à l'autorité de réglementation sont moins importantes, même si celle-ci doit veiller à ce que les activités de réglementation appropriées aient bien été exécutées dans le pays de fabrication.

Source de vaccin	Homologation	Surveillance	Mise en circulation des lots	Accès au laboratoire	Inspections BPF	Évaluation clinique
Institution des Nations Unies	✓	✓				
Achat	✓	✓	✓	✓		
Production	✓	✓	✓	✓	✓	✓

#### 4.1 Mission

La mission de la DRA en matière de réglementation des vaccins doit être établie par une loi et des règlements d'application et lui donner pouvoir de :

- définir la documentation scientifique et les critères à appliquer pour l'homologation des vaccins utilisés dans le pays ;
- délivrer, modifier, suspendre ou retirer des autorisations de mise sur le marché de vaccins et d'autres produits biologiques sur la base de leur qualité, de leur innocuité et de leur efficacité ;
- contrôler en permanence la qualité des vaccins en utilisant le protocole récapitulatif de production de lot comme base minimale d'examen pour la mise en circulation de chaque lot destiné à être utilisé dans le pays ;
- surveiller l'impact des vaccins utilisés à travers un système de contrôle de l'innocuité et de l'efficacité qui fonctionne bien (pas forcément situé dans le cadre de la NRA) et qui offre la possibilité de prendre des mesures réglementaires si des problèmes sont décelés.

---

## **4.2 Personnel, ressources et qualifications**

Les effectifs et les dimensions de l'autorité dépendent des fonctions qu'elle est appelée à remplir, du nombre et de la diversité des produits qu'elle contrôle et de la mesure dans laquelle elle s'appuie sur les activités d'autres autorités efficaces, ou en dépend, dans les pays qui fabriquent les vaccins qu'elle a homologués. Le personnel professionnel doit avoir une bonne connaissance et une expérience pratique des différents aspects du travail. Il doit s'acquitter de ses fonctions selon des procédures bien définies et clairement énoncées. Il est recommandé que le système de réglementation des vaccins utilise comme point de départ les principes directeurs publiés par l'OMS en ce qui concerne la production de vaccins, qui ont été mis au point par le Comité d'experts de la Standardisation biologique et publiés dans la Série de Rapports techniques de l'OMS.

## **4.3 Évaluation des compétences**

Pour permettre aux DRA d'évaluer leur efficacité dans la réglementation des vaccins, l'OMS a commencé, lors de plusieurs réunions de pays et interpays, à élaborer des indicateurs concernant ces fonctions en se fondant sur la façon dont les pays eux-mêmes estiment devoir évaluer ces fonctions. Jusqu'ici, les indicateurs ont été affinés grâce aux contributions de 38 pays. L'utilisation des indicateurs permettra d'établir un score en pourcentage pour évaluer l'acceptabilité du système de réglementation des vaccins d'une DRA et indiquer si un renforcement est nécessaire. La liste actuelle des indicateurs proposés pour chacune des six fonctions ainsi que pour le statut législatif de la DRA elle-même figure à l'annexe 3.

Les indicateurs ont été mis au point à titre prioritaire pour les DRA des pays où les vaccins sont produits, en tenant compte de la fonction de contrôle de ces autorités, qui doivent garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité des produits fabriqués localement. Les pays qui importent des vaccins ou s'approvisionnent à travers une source extérieure, telle qu'une institution des Nations Unies, doivent pouvoir être assurés que le pays producteur dispose d'un système de réglementation des vaccins efficace tout en étant en mesure de surveiller l'impact sur le terrain (innocuité et efficacité) du vaccin dans les conditions d'utilisation locales. Les indicateurs seront donc essentiels aux pays importateurs lorsqu'ils choisiront une source d'approvisionnement en vaccins.

## **4.4 Fonctions supplémentaires essentielles d'un système de réglementation des vaccins**

Les activités supplémentaires relatives à la réglementation et au contrôle des vaccins qu'une DRA devrait pouvoir exécuter devraient reposer très largement sur la structure préexistante de celle-ci. Certaines des activités nécessaires pour les vaccins seront pratiquement identiques à celles qui existent déjà pour les autres produits pharmaceutiques, si ce n'est que des compétences spécifiques sont nécessaires en matière de vaccins, ce qui suppose le recrutement de personnel nouveau et/ou de comités d'experts bien formés aux aspects particuliers des vaccins. Ces aspects comprennent l'évaluation de la documentation nécessaire à l'établissement de l'autorisation de mise sur le marché, les inspections de conformité aux BPF

---

et l'autorisation et l'évaluation des essais cliniques de vaccins. Toutefois, il existe plusieurs fonctions qui, soit ne sont pas généralement exécutées pour la réglementation de la plupart des préparations pharmaceutiques soit doivent être exécutées selon une approche différente. Il s'agit de la mise en circulation de lots, de la surveillance après mise sur le marché et de l'utilisation du laboratoire (voir ci-après).

#### ***4.4.1 Fonctions analogues à celles qui sont exécutées pour les préparations pharmaceutiques, mais nécessitant des compétences supplémentaires***

En ce qui concerne l'autorisation des produits à la vente, l'inspection de conformité aux BPF et les essais cliniques, les principes directeurs déjà publiés pour la réglementation des produits pharmaceutiques peuvent être appliqués (voir annexe 1, références) ; il faudra toutefois compter sur des compétences spécialisées pour tenir compte des caractéristiques particulières des vaccins, notamment des exigences relatives à la protection de la sécurité des personnes participant à leur production. Cet apport spécialisé devrait au minimum être reflété dans la composition des comités d'experts chargés de donner des avis sur la réglementation des produits pharmaceutiques. De plus, les directives nationales concernant les BPF ou relatives à la conduite des essais cliniques devront être complétées pour tenir compte de ces caractéristiques particulières. Par exemple, pour l'évaluation des essais cliniques, les caractéristiques des vaccins – à savoir la nécessité de garantir l'uniformité de la composition du produit pendant les essais cliniques, la mesure des résultats cliniques appropriés et les compétences particulières nécessaires pour évaluer les données obtenues – devront être prises en compte et pourront être différentes pour les vaccins. Enfin, la prudence nécessaire devra être exercée pour veiller à ce que les caractéristiques du produit qui sera proposé à l'homologation soient les mêmes que celles du produit qui sera testé chez l'homme.

#### ***4.4.2 Mise en circulation par lots***

La mise en circulation de lots est un point essentiel dans le contrôle des vaccins et autres produits biologiques, dont la composition est par définition variable en raison de la nature biologique des matières premières, des processus de fabrication et des méthodes d'épreuve. C'est pourquoi une surveillance des vaccins et autres produits biologiques après leur homologation suppose, outre les points susmentionnés, une mise en circulation lot par lot, chacun pouvant être considéré comme unique. La mise en circulation par lots devrait reposer au minimum sur l'examen des protocoles récapitulatifs de lot, qui décrivent de façon détaillée le processus de production. L'OMS fournit, dans les principes directeurs qu'elle publie pour la production de chaque vaccin, des modèles de protocoles récapitulatifs de lot qui peuvent être utilisés.

Pour mettre en place la fonction de mise en circulation des lots, il convient tout d'abord de l'inclure dans les réglementations ou principes directeurs qui s'appliquent à la réglementation de ces produits biologiques. Ensuite, on pourra adopter et adapter un format de protocole récapitulatif de lot. Enfin, la responsabilité de l'autorité chargée de la mise en circulation des lots devra être confirmée. Généralement, cette responsabilité incombe au chef de la DRA, mais a été déléguée à des personnes expressément désignées au sein de l'autorité sanitaire dans certains pays.

---

#### **4.4.3 Surveillance après mise sur le marché**

La surveillance exercée par l'autorité nationale de réglementation comprend de nombreuses activités, dont :

- 1) les inspections périodiques effectuées pour évaluer le respect par les fabricants des BPF et la conformité des processus de fabrication ;
- 2) la surveillance continue de la qualité des vaccins à travers des programmes de mise en circulation de lots et d'évaluation ponctuelle d'échantillons recueillis sur le terrain (moins importante lorsque la mise en circulation par lots est appliquée de façon rigoureuse) ;
- 3) examen et évaluation des réactions indésirables qui seront notifiées par les dispensateurs de soins de santé ;
- 4) surveillance de l'efficacité des vaccins dirigés contre les maladies évitables par la vaccination ;
- 5) certaines institutions pourront se charger de l'évaluation de la prise du vaccin.

La surveillance des réactions indésirables après mise sur le marché des vaccins pourra être différente de celle qui est établie pour les produits pharmaceutiques en raison de la nature de la population cible. En effet, les vaccins sont généralement administrés à des nourrissons en bonne santé et à raison d'une dose ou d'un petit nombre de doses, contrairement aux médicaments, lesquels sont administrés à des gens malades pendant une période prolongée et en doses multiples. Cela signifie que les associations responsables sont difficiles à établir ou à éliminer. Cela veut dire aussi que les manifestations indésirables, même celles qui surviennent par coïncidence à la suite d'une vaccination, auront plus de chances d'être soupçonnées d'être liées à la vaccination. La non-efficacité des vaccins ne peut être décelée qu'à travers un programme de surveillance des maladies, mais sera vraisemblablement signalée dans des cas individuels. Enfin, pour les produits pharmaceutiques, les manifestations indésirables peuvent être signalées par le médecin traitant, par le fabricant ou par des sites de notification désignés, comme les hôpitaux. Ce mécanisme de notification ne sera peut-être pas tout à fait adapté aux réactions postvaccinales indésirables. C'est souvent aux programmes de vaccination, qui eux-mêmes sont généralement avertis par le personnel des centres de santé, qu'incombe la responsabilité d'enquêter à la suite de rapports faisant état de manifestations postvaccinales indésirables pour déterminer si elles sont en fait liées à un problème de qualité du vaccin, ou les transmettre à la DRA, qui prendra des mesures réglementaires. (Voir référence 13, annexe 1.)

Tant les systèmes de surveillance actifs que les systèmes de surveillance passifs sont utiles. Une surveillance intensive aussi bien des réactions indésirables que des maladies est importante, en particulier après l'introduction de nouveaux vaccins. Les dossiers de vaccination sont utiles, de même que la confirmation en laboratoire d'une maladie, si besoin est.

---

La coopération de plusieurs organismes de santé publique pourrait s'avérer nécessaire pour obtenir les informations requises auxquelles la DRA a accès. La DRA n'aura peut-être pas la compétence ou l'autorité pour conduire ces activités elles-mêmes, mais s'appuiera sur les structures compétentes. Les groupes consultatifs d'experts chargés d'aider à l'évaluation de l'information obtenue à l'issue d'études après mise sur le marché pourront fournir des avis utiles à la DRA. Il est essentiel que l'autorité puisse réagir par rapport aux informations issues de cette surveillance.

#### **4.4.4 Rôle du laboratoire**

Le rôle du laboratoire dans le contrôle des vaccins mérite une mention particulière. Historiquement, le laboratoire jouait un rôle clé dans le contrôle lot par lot des vaccins, le but étant de vérifier la qualité du produit final. Les conceptions actuelles de la réglementation des vaccins s'appuient davantage sur l'aptitude de l'autorité à contrôler la totalité du processus, le laboratoire jouant généralement uniquement un rôle de confirmation. Toutefois, un laboratoire national de contrôle des vaccins efficace est une ressource précieuse pour l'ensemble du système de réglementation des vaccins, car le personnel possède une expertise en vaccinologie qui peut aider les décisions réglementaires telles que l'évaluation des autorisations de mise sur le marché, l'examen des données issues des essais cliniques, l'examen des notifications de réactions indésirables et les inspections de conformité aux BPF. S'il existe déjà un laboratoire de contrôle pharmaceutique bien implanté, il conviendra de se demander en quoi les moyens de laboratoire à l'appui des fonctions de réglementation des vaccins dépendront du recours à ce laboratoire (transformation du laboratoire de contrôle pharmaceutique en un laboratoire qui puisse également servir de laboratoire national de contrôle pour les vaccins, création d'un laboratoire national de contrôle distinct pour les vaccins, ou sous-traitance des services de laboratoire). De plus, le rôle du laboratoire dans l'élaboration et la validation de nouvelles méthodes d'épreuve doit être envisagé. Le développement de ces ressources étant un processus long et coûteux, les systèmes récents de réglementation des vaccins opteront peut-être pour la sous-traitance des services de laboratoire selon les besoins comme solution d'attente. L'annexe 4 contient des principes directeurs à appliquer dans ce cas.

---

## 5. Quelle est la marche à suivre ?

### 5.1 Création d'un groupe spécial

La première mesure à prendre, qui est déterminante, est la désignation d'un groupe spécial ou groupe de travail chargé de l'analyse et de la planification, étapes qui déboucheront sur la mise en place des systèmes de réglementation des vaccins. Ce groupe devra être nommé par le ministère de la santé, devra déjà faire partie de la DRA, ou travailler en étroite association avec celle-ci, et devra posséder l'autorité nécessaire ainsi qu'un petit budget de fonctionnement pour s'acquitter de ses fonctions. On trouvera à l'annexe 5 le mandat d'un tel groupe spécial.

### 5.2 Inventaire et auto-évaluation

La priorité consistera, pour le groupe spécial, à dresser l'inventaire des fonctions existantes, d'abord en ce qui concerne les produits pharmaceutiques, puis en ce qui concerne les produits biologiques. Les indicateurs ci-joints (annexes 2 et 3) seront utiles à cet égard. Cette phase d'évaluation peut être considérée comme une occasion de revoir et de renforcer les fonctions de la DRA tout en déterminant le meilleur usage à en faire pour mettre en place le système de réglementation des vaccins.

### 5.3 Détermination des besoins

Sur la base des insuffisances recensées lors de l'auto-évaluation, le groupe spécial déterminera exactement quels seront les besoins en termes de personnel, de formation, d'apports techniques, de ressources financières, d'installations et de matériel. Par exemple, on pourra répondre à certains besoins en publiant davantage de règlements ou de principes directeurs. Dans certains pays, les règlements doivent être approuvés par les pouvoirs publics, voire par les organes législatifs : cela, et il faut le savoir, consommera des ressources. Le processus exigera également du temps de personnel, éventuellement un apport technique et juridique à l'intérieur du pays ou de l'extérieur, et supposera des coûts d'impression et de distribution. Autre exemple, le fait d'ajouter la fonction de mise en circulation de lots pourra supposer des coûts importants en termes de personnel. Afin de définir les besoins, il faudra déterminer exactement combien de lots de chaque type de vaccin de chaque fabricant sont susceptibles d'être mis en circulation au cours d'une période donnée, estimer le temps et les ressources nécessaires pour mettre en circulation chaque lot et prévoir l'acquisition de ces ressources.

---

## 5.4 Élaboration d'un plan

Le résultat le plus important du travail du groupe spécial sera l'établissement d'un plan de développement des capacités de réglementation des vaccins. Le plan servira de canevas pour la mise en œuvre. Il devra énoncer au minimum la mission de la DRA en matière de vaccins, ses principales politiques et stratégies (qui seront officialisées dans les principes directeurs ou règlements), préciser quels sont les lacunes recensées et les besoins, ainsi que les activités à entreprendre pour y remédier. Le plan devra comprendre, pour chaque activité, un calendrier, le financement nécessaire et sa source probable, la (ou les) personne(s) responsable(s) de son exécution et les indicateurs d'exécution. Le plan d'exécution qui définira les activités de formation et/ou d'appui technique extérieur nécessaires, les domaines prioritaires de formation, les personnes à former et où (si cela est connu), et la façon dont cette formation sera utilisée pour renforcer la réglementation des vaccins sont un élément important du plan de développement institutionnel.

## 5.5 Exécution

L'exécution du plan pourra alors suivre son cours selon le calendrier établi. Le principal obstacle à l'exécution du plan dans les délais est généralement un défaut d'engagement politique au plus haut niveau, ce qui devra donc être garanti dès le départ. S'il y a volonté politique, les fonds suivront.

## 5.6 Surveillance et suivi

Le rôle du groupe spécial pourra s'achever une fois le plan élaboré et son exécution commencée. Toutefois, il conviendra de prévoir dans le plan même un mécanisme de surveillance, et il serait utile d'institutionnaliser d'une certaine façon le groupe spécial pour le charger d'assumer ce rôle. L'organe indépendant chargé de recommander des priorités pour le programme de vaccination n'entre pas dans le champ du présent document, mais est un élément important que les pays devront prendre en considération. La NRA pourra fournir des informations importantes à cet égard.

Les mesures à prendre pour l'établissement d'une NRA sont récapitulées à l'annexe 6.

---

# Annexe 1 : Références

## **Publications du Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques**

### ***Trente et unième rapport, OMS Série de Rapports techniques, N° 790, 1990***

1. Annexe 6. Principes directeurs à l'intention des petits organismes nationaux de réglementation pharmaceutique

### ***Trente-deuxième rapport, OMS Série de Rapports techniques, N° 823, 1992***

2. Annexe 1. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques

### ***Trente-troisième rapport, OMS Série de Rapports techniques, N° 834, 1993***

3. Annexe 3. Bonnes pratiques de fabrication des produits biologiques (voir réf. 7)

### ***Trente-quatrième rapport, OMS Série de Rapports techniques, N° 863, 1996***

4. Annexe 10. Lignes directrices concernant l'application du système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international
5. Annexe 12. Lignes directrices relatives aux procédures d'importation des produits pharmaceutiques

## **Publications du Comité OMS d'experts de l'utilisation des médicaments essentiels**

### ***Sixième rapport, OMS Série de Rapports techniques, N° 850, 1995***

6. Annexe 3. Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques cliniques (BPC) pour l'essai des médicaments

## **Publications du Comité OMS d'experts de la standardisation biologique**

### ***Quarante-deuxième rapport, OMS Série de Rapports techniques, N° 822, 1992***

7. Annexe 1. Bonnes pratiques de fabrication des produits biologiques
8. Annexe 2. Directives à l'intention des autorités nationales sur l'assurance de la qualité des produits biologiques

---

***Quarante-cinquième rapport, OMS Série de Rapports techniques, N° 858, 1995***

9. Annexe 1. Réglementation et homologation des produits biologiques dans les pays se dotant d'autorités de réglementation

**Publications du Programme OMS de Vaccination (Département Vaccins et produits biologiques)**

10. Autorité nationale chargée du contrôle, directives concernant l'évaluation de la qualité des vaccins dans les pays non producteurs, WHO/VSQ/95.1
11. Guide pour l'inspection des fabricants de produits biologiques, WHO/VSQ/97.03
12. Procédure pour évaluer l'acceptabilité de principe des vaccins achetés par les institutions des Nations Unies, WHO/VSQ/97.06
13. Surveillance des manifestations postvaccinales indésirables (AEFI) – Guide pratique à l'intention des directeurs de programmes de vaccination, WHO/EPI/TRAM/93.02 Rev.1

---

# Annexe 2 :

## Indicateurs pour l'auto-évaluation des capacités fonctionnelles de réglementation des vaccins dans le cadre de la réglementation des médicaments

### Législation

- Le pays est-il doté d'une législation pharmaceutique ?
- La législation contient-elle des dispositions concernant :
  - la création d'une autorité de réglementation des médicaments
  - la délivrance des autorisations de mise sur le marché (enregistrement des produits)
  - le contrôle des essais cliniques
  - l'analyse des produits par un laboratoire public ou autre laboratoire indépendant
  - le rappel des produits
  - l'homologation et l'inspection des :
    - fabricants
    - importateurs
    - grossistes
    - détaillants/pharmacies
    - pharmacies des établissements de santé ?
- Existe-t-il des sanctions en cas de violation de la législation pharmaceutique ?

### Autorité de réglementation pharmaceutique (DRA)

- La DRA est-elle organisée :
  - comme un organisme indépendant relevant du ministre de la santé
  - dans le cadre du ministère de la santé
  - toutes les fonctions de la DRA relèvent-elles du même service (c'est-à-dire qu'elles ne sont pas réparties entre différents ministères ou services du ministère de la santé) ?
- Les responsabilités en matière de réglementation pharmaceutique sont-elles distinctes des responsabilités en matière de fabrication des médicaments ?
- Quel est l'effectif de l'autorité ?
- L'autorité peut-elle faire appel à des comités composés d'experts extérieurs pour la seconder dans ses activités ?

---

## **Autorisations de mise sur le marché (enregistrement des produits)**

- Existe-t-il des procédures et des directives officielles pour la délivrance des autorisations de mise sur le marché ?
- Combien de temps l'autorisation de mise sur le marché est-elle valable ?
- Une autorisation de mise sur le marché est-elle nécessaire pour les produits
  - fabriqués par des fabricants nationaux
  - achetés par le secteur public
  - importés par le secteur privé ?
- L'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché repose-t-elle sur :
  - l'évaluation par la DRA de la documentation du point de vue de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité
  - les protocoles d'évaluation provenant de DRA d'autres pays
  - les certificats délivrés par les DRA dans d'autres pays, sur la base par exemple du système de certification de l'OMS ?
- Quel est le nombre de produits ayant reçu une autorisation de mise sur le marché sur le nombre total de produits circulant dans le pays ?

## **Essais cliniques**

- La DRA est-elle responsable du contrôle des essais cliniques effectués dans le pays ?
- Si non, qui est responsable du contrôle des essais cliniques ?
- Quelles sont les directives en matière d'essais cliniques ?
- Combien d'essais cliniques ont-ils été pratiqués au cours de l'année écoulée ?

## **Contrôle de qualité**

- Existe-t-il un laboratoire public ou autre laboratoire indépendant de contrôle de la qualité des médicaments dans le pays ?
- Ce laboratoire est-il chargé de tests sur :
  - les produits autres que biologiques
  - les produits biologiques ?
- Combien d'échantillons ont-ils été analysés au cours de l'année écoulée sur le nombre total d'échantillons recueillis/soumis pour analyse ?
- Combien d'échantillons ont-ils été insatisfaisants sur le nombre total d'échantillons testés ?

---

## **Surveillance après mise sur le marché**

- Existe-t-il un système de surveillance et de notification de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité ?
- Combien de notifications ont-elles été reçues au cours de l'année écoulée concernant :
  - la qualité
  - l'innocuité
  - l'efficacité ?
- Combien de produits ont-ils été rappelés au cours de l'année écoulée en raison de considérations :
  - de qualité
  - d'innocuité
  - d'efficacité ?

## **Homologation et inspection des fabricants**

- Une autorisation est-elle exigée pour la fabrication de médicaments ?
- Existe-t-il des lignes directrices écrites concernant les BPF ?
- Combien d'inspecteurs formés à l'inspection relative aux BPF dénombre-t-on ?
- Combien de fabricants homologués ont-ils été inspectés au cours de l'année écoulée sur le nombre total de fabricants homologués ?
- Combien de fabricants respectent-ils les exigences des BPF sur le nombre total de fabricants ?

---

# **Annexe 3 :**

## **Indicateurs relatifs à la situation du système de réglementation des vaccins et des six fonctions de contrôle**

### **Système de réglementation des vaccins\*°**

- Fondements statutaires pour la création d'un système de réglementation des vaccins et pouvoir d'exécution\*°
- Pouvoirs reflétant l'indépendance de l'autorité de réglementation par rapport au fabricant
- S'il y a reconnaissance d'autres autorités de réglementation, des critères ont été établis\*°
- Système de rappel\*°
- Mécanisme visant à confirmer la destruction de lots et système visant à vérifier que cela a bien été fait\*°
- Compétence appropriée du personnel\*°
- Plan de développement institutionnel\*°

### **Processus d'homologation\*°**

- Évaluation tant des installations que des produits à homologuer\*
- Norme unique d'évaluation pour les vaccins importés ou produits localement
- Directives écrites concernant la présentation des dossiers\*°
- Directives écrites concernant l'évaluation des BPF\*
- Procédure établie pour l'examen des demandes d'homologation\*
- Critères pour les écarts par rapport au processus d'examen normal\*
- Directives écrites pour les variations apportées à l'autorisation\*
- Critères pour la sélection et l'utilisation des comités d'experts
- Consultation appropriée entre fabricants et DRA avant présentation
- Liste des produits et fabricants homologués\*°

---

### **Indicateurs : surveillance de l'efficacité des vaccins sur le terrain\*°**

- Directives écrites et accès à l'information à partir d'un système de détection et investigation des manifestations postvaccinales indésirables\*°
- Clarification de la nature des manifestations indésirables à signaler\*°
- Examen des données épidémiologiques pour l'évaluation de l'efficacité générale des vaccins\*°
- Système pour l'examen de routine de l'innocuité et de l'efficacité en vue de mesures réglementaires\*°
- Surveillance après mise sur le marché prévue dans l'autorisation (Phase IV)\*

### **Indicateurs : mise en circulation des lots\***

- Sur la base au minimum de l'examen du protocole (protocole récapitulatif de lot obligatoire dans le cadre de la spécification pour l'achat) et du certificat de mise en circulation de lots délivré par la NRA du pays d'origine\*
- Procédure et critères écrits pour le processus de mise en circulation par lots (liste récapitulative, échantillonnage, directives)\*
- Accès au dossier du produit, au rapport du laboratoire national de contrôle (le cas échéant) et aux rapports d'inspection et aux plaintes en cas de problèmes\*
- Conservation des dossiers relatifs aux données de mise en circulation des lots pour analyse de l'uniformité de la qualité, et examen et dialogue scientifiques continus avec les fabricants pour ce qui concerne les résultats des tests de qualité\*
- Critères écrits concernant l'exemption de mise en circulation par lots\*

### **Indicateurs : évaluation du laboratoire de contrôle\***

- Engagement des autorités vis-à-vis d'un système de contrôle de la qualité au laboratoire\*
- Désignation d'un administrateur qualité\*
- Existence d'un manuel de qualité\*
- Documentation des procédures en place (contrôle des documents, modes opératoires normalisés, plans d'étude pour le contrôle de produits spécifiques, politique de répétition des essais)\*
- Documentation relative au matériel en place (y compris dossiers de mise en service, manuels et livrets d'utilisation, calendriers d'étalonnage et d'entretien, protocoles de validation)\*
- Plan de formation du personnel élaboré et appliqué\*
- Existence d'un système de révision et de vérification\*
- Procédures de validation en place pour tous les tests\*
- Existence d'un programme de sécurité au laboratoire\*
- Utilisation appropriée, étalonnage et conservation d'étalons et de réactifs de référence\*

- 
- Surveillance continue et analyse des tendances des données de laboratoire sur une base produit par produit, et mesures correctives appropriées si nécessaire\*
  - Participation à des systèmes d'évaluation des compétences professionnelles et à des études collectives\*

#### **Indicateurs : inspections de conformité aux BPF**

- Critères ou codes écrits conformes aux exigences OMS concernant les BPF
- Acceptation des demandes et délivrance de documents certifiant le respect des BPF
- Preuve de l'application des BPF dans les installations de production
- Plan écrit concernant les procédures d'inspection
- Qualification voulue des inspecteurs
- Inspections à intervalles réguliers et appropriés
- Inspections suivies de mesures précises
- Indépendance des inspecteurs de la NRA par rapport aux fabricants inspectés
- Expertise de l'équipe d'inspection par rapport à la tâche
- Procédure établie pour contrôler le processus d'inspection

#### **Indicateurs : évaluation clinique de l'innocuité et de l'efficacité**

- Politique de BPF, BPL et BPC, contrôle éthique des essais
- Directives écrites relatives aux conditions dans lesquelles les essais cliniques devront être effectués : prise en considération de l'application des données cliniques à l'utilisation locale des vaccins
- Directives publiées quant au format de présentation des données cliniques
- Accès à des compétences épidémiologiques et statistiques pour donner des avis sur la conception et l'analyse des essais
- Accès à des experts du produit faisant l'objet de l'essai (y compris des experts des méthodes d'épreuve)

---

° Indicateurs convenant aux pays s'approvisionnant en vaccins à travers les institutions des Nations Unies.

\* Indicateurs convenant aux pays achetant directement leurs vaccins.

---

# Annexe 4 :

## Lignes directrices applicables à la sous-traitance de services de laboratoire pour la réglementation des vaccins

### Introduction

On demande souvent à l'OMS comment les pays qui achètent des vaccins à l'étranger et qui peuvent avoir besoin de services de laboratoire qualifiés peuvent y accéder. En raison de la complexité des essais en laboratoire de vaccins et autres produits biologiques, et de l'importance d'une standardisation et de contrôles rigoureux, la plupart des laboratoires de diagnostic ou de recherche ne peuvent ni effectuer ces tests ni en interpréter les résultats. Pour pouvoir contrôler efficacement les produits biologiques, il est important que le laboratoire possède :

- la rigueur nécessaire pour pratiquer des tests strictement standardisés et validés ;
- les compétences, l'expertise, les réactifs et le matériel nécessaires pour appliquer les méthodes d'épreuve à utiliser ;
- les capacités de réaliser les épreuves à une fréquence suffisante pour assurer la fiabilité des données et la validation des réactifs et de la méthode d'épreuve.

Même certains pays dotés de laboratoires nationaux de contrôle (*National Control Laboratories* (NCL)) qui fonctionnent bien pour les produits immunobiologiques peuvent choisir de s'adresser à un autre laboratoire pour pratiquer certaines épreuves qu'ils sont appelés à pratiquer trop rarement.

Le présent document s'adresse donc aux pays dont les DRA doivent sous-traiter des services à un laboratoire indépendant, soit dans le pays soit à l'étranger, pour compléter les mécanismes établis pour le contrôle des vaccins.

### Création d'un laboratoire

Les exemples de cas où des tests de laboratoire pourront s'avérer nécessaires sont notamment les suivants :

- pour déterminer si oui ou non un produit proposé pour homologation répond aux spécifications décrites dans la demande d'homologation ;
- pour garantir l'identité du produit et le respect des caractéristiques pertinentes du lot final en vue de la mise en circulation des lots ;
- en cas de rupture présumée de la chaîne du froid pendant le transport du produit entre le lieu de fabrication et le terrain ;
- en cas de plainte.

---

Les activités d'un NCL sont les suivantes :

- tests de laboratoire ;
- avis sur les essais cliniques ;
- examen des protocoles ;
- élaboration de tests de laboratoire ;
- recherche fondamentale ;
- examen des données de surveillance après mise sur le marché ;
- participation aux décisions concernant l'homologation ;
- assistance lors des inspections ;
- distribution de références.

Le NCL peut fonctionner comme une entité distincte de la DRA ou bien en faire partie. Bien que le NCL joue un rôle majeur dans les fonctions d'homologation et de contrôle pour les vaccins, la complexité des fonctions à exécuter fait que de nombreux pays ne seront pas en mesure de créer immédiatement un NCL compétent. En outre, le niveau des tests de laboratoire requis pour procéder à l'homologation, au contrôle et à la mise en circulation de produits biologiques est très élevé et la mise à niveau coûteuse et exigeante. Le laboratoire doit être géré conformément aux principes de bonnes pratiques de laboratoire et les tests doivent être standardisés, validés et interprétés correctement. C'est pourquoi de nombreux pays, notamment ceux qui importent des vaccins, pourront choisir de sous-traiter des services à des laboratoires accrédités lorsque des fonctions de laboratoire sont nécessaires, plutôt que de créer leur propre NCL.

### **Étapes de la sélection d'un laboratoire indépendant**

#### **1) *Élaborer le mandat des services de laboratoire souhaités***

Celui-ci précisera :

- les épreuves à réaliser ;
- la méthodologie et la standardisation des tests ;
- la capacité du laboratoire (nombre d'échantillons pour une période déterminée) ;
- le temps de traitement ;
- le prix ;
- la notification des résultats – souhaite-t-on uniquement des données brutes ou va-t-on demander au laboratoire d'interpréter les résultats ?
- les dispositions visant à protéger la confidentialité.

---

## 2) *Établir des critères de sélection*

Les critères de sélection doivent être établis avant même le processus de recherche d'un laboratoire, de façon que le laboratoire qui fera une proposition sache exactement quel type d'information fournir. Les critères qui seront appliqués à tous les laboratoires présélectionnés pourront être les suivants :

- recommandations d'autres utilisateurs du laboratoire ou de l'OMS ;
- prix de chacune des épreuves à effectuer, sur la base du matériel, des matières premières et du temps de personnel nécessaires ;
- expérience de la pratique du test ou des tests en question ;
- logistique du transport des échantillons (accessibilité du point de vue douanier, dessertes aériennes, besoins particuliers de transport) ;
- adaptation aux besoins exposés dans l'appel de candidatures ;
- résultats d'évaluations antérieures.

Les évaluations sont abordées de façon plus détaillée ci-après ; toutefois, certains critères d'évaluation normalisés pour l'évaluation des services de laboratoire devraient être appliqués. Dans certains pays, il existe un système d'accréditation des laboratoires, qui vérifie la conformité par rapport aux systèmes types de qualité des laboratoires et garantit la fiabilité des données produites. S'il existe un tel mécanisme, celui-ci devra être utilisé.

## 3) *Dresser la liste des laboratoires qualifiés possibles*

Y faire figurer, en dehors du nom du laboratoire, le nom de la personne à contacter, l'adresse, les numéros de téléphone et de télécopie. On pourra choisir, par exemple :

- le NCL d'une DRA qui fonctionne bien et qui a l'expérience des tests sur les vaccins ;
- un laboratoire compétent sélectionné parmi ceux des réseaux régionaux de contrôle de l'OMS (SIREVA, SEAR) ;
- tout laboratoire accrédité dont les compétences concernant l'épreuve ou les épreuves à réaliser ont été démontrées.

On pourra demander l'avis du Département Vaccins et produits biologiques de l'OMS à Genève en ce qui concerne l'évaluation des compétences, l'accréditation et les réseaux de laboratoire.

Cette étape "préqualification" est indispensable pour la sous-traitance de services de laboratoire.

## 4) *Mise en oeuvre du processus de sous-traitance*

Le processus de sous-traitance sera normalement mis en oeuvre par l'entité chargée des achats de vaccins et autres produits biologiques. Il conviendra de clarifier les points suivants avant de commencer ce processus :

- 
- Quel est le nom de l'organe qui publiera l'appel d'offres ?
  - Qui signera le contrat ?
  - Qui autorisera les paiements ?
  - Qui effectuera les paiements ?
  - A-t-on l'intention de sous-traiter une série d'épreuves déterminées ou y aura-t-il une période pendant laquelle un certain nombre d'épreuves déterminées seront entreprises ? Si le contrat concerne une durée déterminée, les épreuves particulières qui seront requises devront être spécifiées et les prix demandés.

L'entité chargée des achats devra établir un appel d'offres conformément aux procédures fixées en tenant compte du mandat détaillé élaboré lors de l'étape 1 ci-dessus. L'appel d'offres sera adressé aux laboratoires qui ont été évalués par la DRA et ont été jugés qualifiés pour exécuter les travaux. Une période minimale de quatre semaines devra être accordée aux laboratoires invités à postuler.

L'évaluation des propositions reçues pourra être effectuée par un comité créé à cette fin ou entreprise conjointement par l'entité chargée des achats et la DRA. L'évaluation sera fondée sur les critères convenus lorsque l'appel d'offres sera publié et qui fixeront le coefficient attribué aux différents facteurs. Par exemple, l'intérêt commercial de la proposition devra être pondéré compte tenu de la compétence technique du laboratoire proposant ses services.

Le contrat devra être établi avec le laboratoire qui fera l'offre la mieux adaptée aux services demandés et au meilleur prix.

##### **5) *Évaluation des compétences du laboratoire***

L'utilité du laboratoire dépendra :

- des réponses qu'il apportera aux besoins nationaux en matière de tests, y compris la rapidité des résultats ;
- de la facilité d'interprétation des résultats, si l'on demande autre chose que des données brutes ;
- de la fiabilité des données fournies.

De bonnes voies de communication entre l'autorité de réglementation des vaccins et le laboratoire sont indispensables de façon que tout problème ou toute divergence puissent être immédiatement réglés. Des systèmes permettant d'évaluer les données fournies devront être établis : par exemple, une analyse des tendances pourra être effectuée concernant les valeurs d'épreuve obtenues pour des échantillons types ou de référence. Il est souhaitable que les méthodes de laboratoire et les systèmes de qualité soient examinés régulièrement sur place par des inspecteurs qualifiés. Les résultats des tests d'aptitude professionnelle et d'accréditation devront également être revus régulièrement.

---

## **Annexe 5 :**

# **Mandat du groupe spécial chargé d'élaborer la réglementation des vaccins**

Un groupe spécial sera nommé par le ministre de la santé ou par le fonctionnaire national compétent ; il sera investi de l'autorité nécessaire pour élaborer un plan pour l'établissement d'un système de réglementation des vaccins et exécuter ce plan. Le groupe spécial devra donc être habilité à prendre des décisions concernant la structure et le budget d'une telle entité et devra pouvoir disposer d'un petit budget de travail.

Le mandat qu'il sera proposé de confier au groupe spécial est le suivant :

- 1) analyser la situation dans le pays par rapport au contrôle des médicaments et des produits biologiques en répertoriant les points forts et les points faibles ;
- 2) parvenir à un consensus sur le type de système nécessaire et recommandé pour la réglementation des vaccins compte tenu de la situation du pays ;
- 3) élaborer un plan échelonné pour atteindre les buts fixés, en se fixant une mission et des échéances, et pour se procurer les apports humains et les ressources humaines et financières nécessaires, compte tenu des besoins de formation et des besoins en consultants ;
- 4) présenter ce plan au ministre de la santé ou aux hauts fonctionnaires compétents pour approbation ;
- 5) si le plan est approuvé, mettre en place les étapes de son exécution.

La composition du groupe spécial pourrait être la suivante :

- président – une personne suffisamment compétente et jouissant de suffisamment d'autorité pour pouvoir exécuter le plan ;
- des spécialistes des domaines pertinents pour l'homologation, la mise en circulation des vaccins et le contrôle des produits biologiques, y compris, mais pas exclusivement, des spécialistes de vaccinologie, d'immunologie, de pédiatrie, de zootechnie et d'épidémiologie ;
- le chef du programme de vaccination, le chef du système de surveillance des maladies, le chef de la DRA, s'il en existe une, et la personne chargée de l'achat des vaccins et des produits pharmaceutiques devraient pouvoir participer au groupe spécial comme membres de l'équipe d'étude.

---

L'OMS peut apporter son concours de plusieurs façons :

- 1) en examinant avec les autorités nationales compétentes quels sont les besoins et les lacunes ;
- 2) en collaborant avec le groupe spécial et l'équipe d'étude plus large pour déterminer les objectifs d'avenir et pour l'élaboration du plan ;
- 3) une fois le plan approuvé, en fournissant des apports techniques dans le cadre du plan.

L'OMS n'a pas les ressources financières suffisantes pour apporter une aide financière en vue de l'exécution du plan.

## Annexe 6 :

# S'appuyer sur une autorité de réglementation pharmaceutique qui fonctionne

Fonction	Efficacité	Action
Homologation/ enregistrement	La fonction existe, elle est définie par la législation  Activité pleinement fonctionnelle	Désigner un point focal pour la réglementation des produits biologiques habilité à établir un groupe spécial sur la réglementation des vaccins. Le groupe spécial devra être composé de spécialistes des BPF (formation de pharmacien), d'épidémiologie, de biologie de laboratoire et de zootechnie, et de vaccinologie, et devra planifier la mise en place des fonctions de réglementation des vaccins en commençant par l'homologation/ enregistrement.  Outre les points ci-dessus, nommer des spécialistes des produits biologiques comme membres du ou des comités d'experts/consultatifs.
Surveillance après mise sur le marché, y compris surveillance de l'impact sur le terrain	Pas de mécanisme de surveillance systématique dans le cadre de la DRA  Des mécanismes de surveillance systématique existent	Dans un premier temps, la surveillance des manifestations postvaccinales indésirables ( <i>Adverse Events Following Immunization (AEFI)</i> ) devra être introduite dans le programme de vaccination. Des moyens de détection et d'investigation des AEFI devront être mis en place au sein de l'unité de surveillance et d'épidémiologie.  En collaboration avec l'unité de surveillance et d'épidémiologie, tous les rapports d'AEFI devront être adressés à la DRA qui les examinera et prendra des mesures réglementaires. Cela exigera la désignation au sein de la DRA d'un point focal ayant des connaissances d'épidémiologie et de vaccinologie.
Mise en circulation des lots	Essentielle pour la réglementation des vaccins par opposition aux produits pharmaceutiques (sauf les antibiotiques)	Un ou plusieurs spécialistes à qui sera confiée la responsabilité de la mise en circulation des lots seront recrutés ou désignés ; ils devront être formés et expérimentés en matière de fabrication et/ou contrôle des médicaments ou produits biologiques et avoir des connaissances spécifiques en microbiologie. Leur mandat sera établi par le groupe spécial susmentionné. Une formation supplémentaire à l'examen des protocoles et à la mise en circulation des lots leur sera dispensée.

**Annexe 6 : suite/...**

Fonction	Efficacité	Action
Accès au laboratoire	<p>La DRA n'a pas de laboratoire</p> <p>Il existe une DRA qui fonctionne bien mais on peut aussi faire appel à un laboratoire de contrôle des vaccins indépendant du fabricant</p>	<p>Le groupe spécial susmentionné élaborera des critères indiquant à quel moment des épreuves de laboratoire seront nécessaires, ainsi que les spécifications pour les tests de laboratoire et l'efficacité du laboratoire en vue de sous-traiter cette fonction.</p> <p>Les critères et spécifications ci-dessus s'appliqueront au laboratoire existant. Une formation spécifique devra être dispensée, le cas échéant, conformément à un plan échelonné.</p>
Inspections pour conformité aux BPF	<p>Uniquement pour les pays qui achètent des vaccins</p> <p>Pour les pays producteurs de vaccins</p>	<p>Le groupe spécial susmentionné établira les critères d'après lesquels le certificat de BPF délivré par la NRA du pays de fabrication sera reconnu et inclura ce point dans le processus de préqualification.</p> <p>Le groupe spécial devra faire en sorte qu'un point focal soit désigné dans le cadre des services d'inspection et qu'il soit spécialement formé à l'inspection des installations de fabrication de produits biologiques.</p>
Évaluation clinique	<p>Pas de politique définie relative aux essais cliniques</p> <p>La DRA a une politique bien définie concernant les essais cliniques</p>	<p>Dans un premier temps, le groupe spécial examinera les politiques relatives aux produits pharmaceutiques et les révisera en définissant notamment les conditions dans lesquelles des essais cliniques seront utilisés. Cet exercice devra être conforme aux directives concernant les bonnes pratiques cliniques.</p> <p>Les critères ci-dessus devront être affinés pour les produits biologiques, s'agissant notamment de l'accès aux compétences appropriées, de l'assurance de l'uniformité du produit utilisé dans les essais de phase III compte tenu de la variabilité inhérente aux produits biologiques, et de la mesure des résultats si les essais sont définis par rapport à la réponse immunitaire.</p>