

CHAPITRE 2.3.4.

EXIGENCES MINIMALES POUR LA PRODUCTION ET LE CONTROLE QUALITÉ DES VACCINS

RÉSUMÉ

Ce chapitre décrit les exigences en matière de fabrication et de contrôle de la qualité des vaccins vétérinaires, en accord avec le chapitre 1.1.8. Principes de fabrication des vaccins à usage vétérinaire. Les fabricants utiliseront ces recommandations comme base pour l'élaboration de règles spécifiques adaptées à leurs besoins individuels.

Les opérations de production doivent suivre des procédures clairement définies, en accord avec les principes élaborés dans ce chapitre, afin d'aboutir à des produits de la qualité requise, conformes aux autorisations de mise sur le marché. La fabrication de médicaments immunologiques à usage vétérinaire présente des caractéristiques spécifiques qui doivent être prises en compte lors de l'élaboration et de l'évaluation du système d'assurance qualité.

En raison du grand nombre d'espèces animales et d'agents pathogènes afférents, la diversité des produits fabriqués est très grande, alors que le volume de fabrication est souvent modeste. Les produits doivent être protégés des contaminations organiques ou inorganiques ainsi que des contaminations croisées. L'environnement doit également être protégé, en particulier lorsque des agents biologiques pathogènes ou exotiques sont utilisés, et le personnel doit être protégé des agents biologiques pathogènes pour les humains. Le rôle du système d'assurance qualité est donc d'une importance capitale.

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, les spécifications et les analyses tout comme l'organisation, la documentation et les procédures de libération, dans le but de garantir que les contrôles nécessaires et appropriés sont effectués et que les composants ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits en vue de leur vente ou de leur distribution tant que leur qualité n'a pas été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité vis-à-vis de la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement. Autrement dit, le personnel de production ou de gestion ne devrait pas exercer de pression, ni forcer le personnel responsable de l'assurance qualité à s'écarter des spécifications ou des procédures approuvées.

1. Exigences générales pour la production de vaccins

1.1. Principes

Les opérations de production doivent suivre les procédures en vigueur, approuvées et clairement définies, en accord avec les principes qui suivent afin d'aboutir à des produits de la qualité requise, conformes aux autorisations de fabrication et de mise sur le marché correspondantes.

La fabrication de médicaments immunologiques à usage vétérinaire présente des caractéristiques spécifiques qui doivent être prises en compte lors de l'élaboration et de l'évaluation du système d'assurance qualité.

En raison du grand nombre d'espèces animales et d'agents pathogènes afférents, la diversité des produits fabriqués est très grande, alors que le volume de fabrication est souvent modeste ; de ce fait, la fabrication «par campagne» – à savoir la fabrication d'une série de lots du même produit, les uns après les autres, sur une période donnée, suivie d'une procédure de nettoyage appropriée – est courante. De plus, la nature même de ce type de fabrication (étapes de culture, absence de stérilisation du produit fini), oblige à assurer aux produits une protection particulière contre les contaminations organiques, inorganiques ou croisées. L'environnement doit également être protégé, en particulier lorsque la fabrication comporte l'utilisation d'agents biologiques pathogènes ou exotiques. Le personnel doit bénéficier d'une protection spécifique lorsque la fabrication nécessite l'utilisation d'agents biologiques pathogènes pour les humains.

Ces facteurs, associés à la variabilité intrinsèque des produits immunologiques et aux limites des tests de contrôle de la qualité du produit fini qui ne permettent qu'une estimation de la qualité de l'ensemble du lot, confèrent au système d'assurance qualité un rôle primordial.

1.2. Généralités

- i) La production doit être effectuée et supervisée par du personnel compétent. Le personnel doit comprendre la théorie sur laquelle repose la pratique de son activité dans une mesure lui permettant de prévoir et de prévenir les problèmes, ceci dans le cadre de ses responsabilités.
- ii) Toutes les manipulations de substances ou de produits, de même que la réception, la quarantaine, l'échantillonnage, le stockage, l'étiquetage, la répartition, la transformation, le conditionnement et la distribution, doivent se faire selon des procédures ou des instructions écrites approuvées et doivent être documentés de manière adéquate.
- iii) Tous les substances reçues doivent être analysées afin d'évaluer l'impact de leur qualité sur la fabrication. Des mesures appropriées doivent être prises lorsque leur qualité s'avère compromise. Les substances doivent être étiquetées avec les spécifications réglementaires.
- iv) Les substances reçues et les produits finis doivent être physiquement ou administrativement placés en quarantaine dès leur réception ou leur transformation jusqu'à leur libération en vue de leur utilisation ou de leur distribution.
- v) Les produits intermédiaires et les produits en vrac achetés comme tels doivent être traités, à leur réception, comme s'il s'agissait de matières premières.
- vi) Toutes les substances et tous les produits doivent être stockés à des conditions appropriées, fixées par le fabricant, et de manière ordonnée afin de permettre la séparation des lots et la rotation des stocks selon leur durée de vie.
- vii) Des vérifications du rendement et des recoupements quantitatifs doivent être effectués si nécessaire pour s'assurer que les écarts restent dans des limites acceptables.
- viii) Il convient de ne pas effectuer simultanément ou à la suite dans une même salle des opérations sur différents produits, à moins que le risque de mélange ou de contamination croisée ne soit négligeable.
- ix) Les produits et les substances doivent être protégés, à tous les stades de leur transformation, des contaminations microbiennes et autres. Une méthode de mesure de la biocontamination au sein des installations de production devrait être établie.
- x) Des précautions spéciales doivent être prises lors de la manipulation de substances et de produits sous forme sèche pour empêcher la libération et la dissémination de particules de poussière. Ceci s'applique notamment à la manipulation des composants hautement actifs ou sensibilisants.
- xi) A tout moment durant la transformation, toutes les substances, les récipients de produit en vrac, les articles critiques de l'équipement et, le cas échéant, les salles utilisées doivent être libellés ou identifiés d'une quelconque manière, avec la mention du produit ou de la substance en cours de

transformation, son dosage ou sa concentration (s'il y a lieu) et son numéro de lot. Le cas échéant, ce libellé doit également mentionner l'étape de production.

- xii) Les étiquettes apposées sur les récipients, sur le matériel ou sur les locaux doivent être claires, sans ambiguïté et d'un format approuvé par l'entreprise. Il est souvent utile, en plus des mots figurant sur les étiquettes, d'utiliser des couleurs pour indiquer le statut (par exemple mis en quarantaine, accepté, rejeté, propre, etc.).
- xiii) Des contrôles doivent être effectués pour garantir que les canalisations et le reste du matériel utilisé pour le transport des produits d'une zone à l'autre sont raccordés de manière adéquate.
- xiv) Tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures doit être évité autant que possible. Lorsqu'un écart survient, il doit être ratifié par écrit par une personne compétente habilitée et impliquer le département contrôle de la qualité de manière adéquate afin d'évaluer son impact sur la qualité et la durée de conservation du produit. Les écarts par rapport aux documents approuvés par les organes réglementaires doivent leur être rapportés pour une approbation écrite avant la libération du produit.
- xv) L'accès aux locaux de production doit être limité au personnel autorisé.
- xvi) Normalement, la fabrication d'autres produits doit être évitée dans les zones destinées à la production de vaccins et ne doit pas se faire avec le même équipement.

1.3. Prévention des contaminations croisées en cours de production

- i) Toute contamination des matières premières ou d'un produit par une autre substance ou un autre produit devrait être évitée. Il existe des risques de contamination croisée accidentelle lors de la libération incontrôlée de poussières, de gaz, de vapeurs, de sprays ou de micro-organismes à partir des substances ou des produits en cours de transformation, des résidus sur le matériel, des résidus des excipients ou du conditionnement ainsi que des vêtements, de la peau et des voies respiratoires des opérateurs. L'importance de ces risques varie selon le type de contaminant et selon le produit susceptible d'être contaminé. Les préparations biologiques contenant des micro-organismes vivants figurent parmi les contaminants les plus dangereux.
- ii) Les contaminations croisées doivent être évitées par des mesures techniques ou organisationnelles appropriées telles que :
 - a) production dans des zones séparées ou par campagne (séparation temporelle), suivie d'un nettoyage approprié ;
 - b) présence de sas et d'installations d'extraction de l'air ;
 - c) minimisation du risque de contamination lié à la recirculation ou au retour d'air non traité ou insuffisamment traité ; analyse de routine de l'air ;
 - d) port de vêtements protecteurs à l'intérieur des zones où des produits présentant un risque spécial de contamination croisée sont transformés ;
 - e) utilisation de procédures de nettoyage et de décontamination dont l'efficacité est connue, un nettoyage inefficace du matériel étant couramment à l'origine de contamination croisée ;
 - f) utilisation de « systèmes fermés » de production ;
 - g) contrôle de l'absence de résidus ou de contamination et utilisation d'étiquettes indiquant le statut de nettoyage pour le matériel.
- iii) Les mesures destinées à éviter les contaminations croisées et leur efficacité seront périodiquement contrôlées, selon des procédures établies.

1.4. Matières premières

- i) La conformité des matières premières doit être clairement définie dans des spécifications écrites. Celles-ci doivent inclure les détails concernant le fournisseur, le numéro de catalogue ou de référence, la méthode de fabrication, l'origine géographique et l'espèce animale dont les matières premières sont issues. Les contrôles à faire subir aux matières premières doivent être inclus. Les contrôles microbiologiques sont particulièrement importants.
- ii) Les résultats des analyses des matières premières doivent être conformes à leurs spécifications. Lorsque ces analyses prennent du temps (par exemple œufs de troupeaux SPF), il peut s'avérer nécessaire de transformer les matières premières avant que les résultats des contrôles analytiques ne soient disponibles. Dans ce cas, la libération du produit fini sera subordonnée aux résultats des contrôles effectués sur les matières premières. Même si les certificats d'analyse fournis par le vendeur sont utiles et peuvent constituer une exigence pour l'acceptation, ils ne devraient pas remplacer les tests effectués par le fabricant lorsque les résultats de ces tests sont déterminants pour l'acceptation.
- iii) Une attention spéciale doit être apportée à la connaissance du système d'assurance qualité du fournisseur lors de l'évaluation de la conformité de la source et de l'ampleur des contrôles de qualité requis.
- iv) La chaleur constitue la méthode de choix pour la stérilisation des matières premières et de certains éléments du matériel. Si nécessaire, d'autres méthodes validées, comme l'irradiation, peuvent être utilisées. La vapeur humide sera utilisée sous forme de vapeur vive à une température minimale de 120°C pendant 30 minutes au moins. La vapeur sèche sera utilisée à une température minimale de 160°C pendant une heure au moins.

1.5. Milieux de culture

- i) L'aptitude des milieux de culture à permettre la croissance et l'efficacité désirées doit être correctement validée au préalable.
- ii) Les milieux de culture doivent être stérilisés de préférence sur place ou en ligne. La stérilisation à la vapeur humide constitue la méthode de choix. Les gaz, les milieux de cultures, les acides, les bases, les agents anti-mousse et les autres produits introduits dans les biogénérateurs doivent eux aussi être stériles.

1.6. Systèmes de lots de semence et de banques de cellules

Le cas échéant, les normes pour les lots de semence et les banques de cellules figurant dans les chapitres du présent *Manuel terrestre* consacrés spécifiquement à chaque maladie doivent être consultées.

- i) Pour éviter toute dérive des propriétés qui pourrait résulter de sous-cultures répétées ou de générations multiples, la production de médicaments vétérinaires immunologiques obtenus par culture microbienne, cellulaire ou tissulaire ou par propagation dans des embryons ou des animaux repose sur un système de passages limités et contrôlés des lots de semence ou de banques de cellules, le nombre maximal de passages étant spécifié.
- ii) Le nombre de générations (doublements, passages) entre le lot de semence ou la banque de cellules et le produit fini doit concorder avec le dossier correspondant d'approbation réglementaire.
- iii) Les lots de semence et les banques de cellules doivent être caractérisés de manière adéquate ; leur éventuelle contamination doit être contrôlée (absence de bactéries, de champignons, de mycoplasmes et de virus adventices) de même que leur identité, leur pureté, leur sécurité et leur efficacité, lorsque cela est requis par le régulateur. La caryologie des banques de cellules doit également être testée pour le premier et pour le dernier passage. Les organes réglementaires peuvent exiger des tests de confirmation. Les critères d'acceptation pour de nouveaux lots de semence doivent être établis. Les lots de semence et les banques de cellules devraient être

constitués, stockés et utilisés de manière à minimiser les risques de contamination ou d'altération. Durant la constitution du lot de semence ou de la banque de cellules, aucune autre matière vivante ou infectieuse (telle que virus ou lignée cellulaire) ne devrait être manipulée simultanément dans la même zone ou par la même personne.

- iv) La constitution de lots de semence ou de banques de cellules doit se faire dans un environnement permettant de protéger le lot de semence ou la banque de cellules, le personnel affecté, le cas échéant, à cette manipulation ainsi que l'environnement extérieur. Les lots initiaux de semence ou les banques de cellules doivent consister en un lot ou en une série unique et uniforme, mélangé et transféré dans des récipients comme étant un seul lot ou série.
- v) Seul le personnel autorisé peut manipuler les produits, ces manipulations s'effectuant sous le contrôle d'une personne compétente. Les différents lots de semence ou les banques de cellules devraient être stockés à une température qui garantisse une dégradation négligeable et en prenant soin d'éviter toute confusion ou contamination croisée. Il est souhaitable de diviser les lots de semence et les banques de cellules et de les entreposer dans des endroits distincts afin de réduire au minimum les risques de perte totale. Le bon fonctionnement de l'équipement de stockage devrait être surveillé et celui-ci devrait être relié à un système d'alarme permettant la notification immédiate d'un éventuel dysfonctionnement.

1.6.1. Semences initiales et semences de travail

- i) Une semence initiale (culture de référence, souche parentale) doit être créée pour tout micro-organisme utilisé dans la fabrication d'un produit afin de servir de semence source pour l'inoculation de toutes les cultures de production. Les enregistrements de l'origine des semences initiales doivent être conservés. Pour chaque semence, les niveaux de passage les moins et les plus élevés à même d'être utilisés pour la production doivent être déterminés et spécifiés dans les documents de production approuvés pour la procédure réglementaire correspondante.
- ii) Les semences de travail et de production peuvent être préparées à partir de la semence initiale par sous-culture. L'utilisation de semence initiale et la pose d'une limite au nombre de passages des micro-organismes d'une semence contribuent à maintenir l'uniformité et la constance de la production.
- iii) L'origine, la forme et les conditions de stockage du matériel de semences doivent être décrites (congelées ou desséchées, stockées à basse température comme -40°C or -70°C ou à d'autres conditions considérées comme optimales pour préserver la viabilité). Les récipients de stockage doivent être fermés hermétiquement et clairement étiquetés. Les conditions de stockage devraient être correctement surveillées. Un inventaire doit être tenu et chaque récipient comptabilisé. Un ruban adhésif peut servir de sceau pour les boîtes ou les récipients.
- iv) Pour les micro-organismes génétiquement modifiés, la source du ou des gènes codant les immunogènes ainsi que le micro-organisme vecteur doivent être identifiés. Par ailleurs, les séquences de gènes introduites dans le génome du micro-organisme semence au cours de la création de la semence modifiée doivent être indiquées.

1.6.2. Banques de cellules primaires

- i) Lorsque des cultures cellulaires sont utilisées pour préparer un produit, une banque de cellules primaires (MCS, *Master Cell Stock*) doit être créée pour chaque type de cellule utilisé. Les enregistrements de l'origine des cellules primaires doivent être conservés. Pour chaque produit, les niveaux de passage les plus et les moins élevés des cellules à même d'être utilisées pour la production doivent être déterminés et spécifiés dans les documents approuvés. Chaque MCS doit être caractérisé afin de garantir son identité ; la stabilité génétique de ses sous-cultures doit être démontrée pour le nombre minimal et le nombre maximal de passages utilisés pour la production. Le caryotype du MCS doit être connu pour être stable et d'un niveau de polyploidie faible. L'absence d'oncogénicité et de tumorigénicité doit avoir été démontrée par les études *in vivo* chez des espèces appropriées en utilisant le nombre de passage maximal susceptible d'être utilisé pour la production. La pureté des MCS doit avoir été contrôlée afin de garantir l'absence de bactéries, de champignons, de mycoplasmes et de virus adventices.

1.6.3. Cellules primaires

- i) Les cellules primaires sont définies comme un pool de cellules originelles dérivées de tissus normaux, jusqu'à leur dixième sous-culture, celle-ci comprise, utilisées dans la production de produits biologiques.
- ii) Dans le cas de produits destinés à être utilisés pour la volaille, ces cellules sont généralement obtenues à partir d'œufs de poule SPF embryonnés issus d'un troupeau non vacciné et soumis à une étroite surveillance microbiologique.
- iii) Les autres cellules primaires sont dérivées de tissus normaux d'animaux en bonne santé et sont testées de manière appropriée pour exclure toute contamination avec des micro-organismes, bactéries, champignons, mycoplasmes, agents cytopathogènes ou hémadsorbants et autres virus adventices. L'utilisation de cellules primaires comporte un risque inhérent élevé d'introduire des agents adventices par rapport à l'utilisation de lignées cellulaires et doit être évitée lorsqu'il existe d'autres méthodes pour produire des vaccins efficaces. De fait, certaines autorités de contrôle n'autorisent l'utilisation de cellules primaires que dans des cas exceptionnels.

1.6.4. Œufs embryonnés

- i) Les œufs embryonnés sont couramment utilisés pour la production de produits biologiques. Ils doivent être dérivés de poules SPF ayant bénéficié d'une surveillance étroite en matière d'agents infectieux et n'ayant pas été vaccinées ; ou, lorsque cela se justifie (par exemple pour la production de certains vaccins inactivés) et en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché, à partir de poules en bonne santé. La voie d'inoculation de l'œuf et le choix des œufs à récolter dépend du micro-organisme à propager. Les organes réglementaires peuvent avoir certaines exigences concernant la provenance des œufs ainsi que pour les tests en vue de la libération des produits qui ont cultivés sur ces œufs.

1.7. Principes opérationnels

- i) La formation de gouttelettes et de mousse au cours du processus de fabrication doivent être évitée ou réduite au minimum. Les opérations de centrifugation et de mélange susceptibles de provoquer la formation de gouttelettes doivent être effectuées dans des zones confinées de manière adéquate ou dans des zones confinées à atmosphère contrôlée afin d'éviter tout transfert de micro-organisme vivant.
- ii) En cas de fuite accidentelle, notamment de micro-organismes vivants, il y a lieu de prendre des mesures rapides garantissant la sécurité. Des procédures validées de décontamination doivent exister pour chaque micro-organisme. Lorsqu'il s'agit de différentes souches d'une même espèce de bactérie ou de virus très similaires, le procédé peut n'avoir été validé qu'avec une souche représentative, sauf s'il y a lieu de penser que leur résistance aux procédés ou aux produits appliqués puisse varier de manière significative.
- iii) Les opérations qui nécessitent le transfert de substances telles que des milieux stériles, des cultures ou des produits doivent être effectuées, si possible, dans des systèmes fermés pré-stérilisés. Lorsque cela n'est pas possible, ces opérations de transfert doivent être effectuées à des postes de travail sous flux d'air laminaire.
- iv) L'addition de milieux ou de cultures dans les biogénérateurs et autres cuves doit s'effectuer dans des conditions soigneusement contrôlées afin d'éviter toute contamination. Il convient de veiller à ce que les cuves soient correctement raccordées lors de l'addition de cultures.
- v) Si nécessaire, par exemple lorsque deux fermenteurs ou plus sont dans la même zone, les orifices de prélèvement et d'addition ainsi que les dispositifs de raccordement (après leur mise en place, avant la circulation des produits et à nouveau avant d'être déconnectés) seront stérilisés à la vapeur.
- vi) La documentation, le matériel, la verrerie, les surfaces externes des récipients ainsi que les autres articles de ce type doivent être désinfectés selon une méthode validée avant d'être transférés

hors d'une zone de confinement. Seuls les documents absolument nécessaires à la conduite des opérations dans le respect des normes BPF peuvent être introduits dans la zone ou peuvent la quitter. En cas de contamination évidente, comme lors de déversements ou d'aérosols, ou si le micro-organisme impliqué est exotique, les documents seront désinfectés de manière adéquate lors de leur passage dans un sas pour le matériel ou l'information sera transmise à l'extérieur par d'autres moyens comme la télécopie.

- vii) Les déchets liquides ou solides comme les débris qui restent après la récolte des œufs, les flacons de culture à usage unique, les cultures ou les agents biologiques indésirables seront idéalement stérilisés ou désinfectés avant leur transfert hors d'une zone de confinement. D'autres solutions comme l'utilisation de récipients scellés ou l'évacuation au moyen de conduites peuvent se justifier dans certains cas.
- viii) Les articles et le matériel, incluant la documentation, qui pénètrent dans une salle de production doivent être soigneusement contrôlés pour garantir qu'il s'agit bien d'articles nécessaires à la production. Un système permettant de procéder à des recoupements entre les articles et le matériel qui pénètrent dans une pièce et ceux qui en sortent doit être en place, afin d'éviter leur accumulation à l'intérieur de celle-ci.
- ix) Le matériel et les articles thermorésistants qui pénètrent dans une zone d'atmosphère contrôlée ou dans une zone de confinement à atmosphère contrôlée doivent passer par un autoclave ou un four à double entrée. Le matériel et les articles qui ne résistent pas à la chaleur doivent passer par un sas muni de portes inter-verrouillées et y être désinfectés. La stérilisation peut être effectuée ailleurs pour autant que le matériel et les articles soient recouverts d'un double emballage et qu'ils soient introduits par un sas avec les précautions adéquates.
- x) Des précautions doivent être prises pour éviter toute contamination ou confusion durant l'incubation. Des procédures de nettoyage et de désinfection des étuves doivent exister. Les récipients et les étuves doivent être soigneusement et clairement étiquetés.
- xi) À l'exception des opérations de mélange et de répartition consécutive (ou lors de l'utilisation de dispositifs totalement fermés), un seul agent biologique vivant peut être manipulé dans une salle de production à un moment donné. Les salles de production doivent être désinfectées de manière efficace entre deux manipulations d'agents biologiques vivants différents.
- xii) Les produits doivent être inactivés par l'addition d'un produit inactivant et suffisamment agités, selon une durée et des conditions spécifiées. Le mélange doit ensuite être transféré dans un second récipient stérile, à moins que le premier récipient ne soit d'une taille et d'une forme telles qu'il puisse être facilement retourné et agité de manière à mouiller toutes les surfaces intérieures avec le mélange final constitué par la culture et par l'agent inactivant.
- xiii) Les récipients contenant des produits inactivés ne doivent pas être ouverts ou prélevés dans des zones où se trouvent des agents biologiques vivants. L'intégralité de la transformation ultérieure des produits inactivés doit se faire dans des zones d'atmosphère contrôlée (telles que définies dans le paragraphe relatif à la préparation aseptique) ou dans des enceintes fermées dédiées aux produits inactivés.
- xiv) Les méthodes de stérilisation, de désinfection, d'élimination et d'inactivation des virus doivent être validées.
- xv) La répartition doit se faire aussitôt que possible après la production. Avant le remplissage, les récipients de produit en vrac doivent être fermés hermétiquement, étiquetés de manière appropriée et stockés aux conditions de température spécifiées.
- xvi) Il doit exister un système garantissant l'intégrité et la fermeture des récipients après la répartition.
- xvii) Le bouchage des flacons contenant des agents biologiques vivants doit s'effectuer de manière à empêcher la contamination des autres produits ou la fuite d'agents vivants dans d'autres zones ou dans l'environnement extérieur.

- xviii) Il peut y avoir un délai entre le remplissage du contenant final et son étiquetage ou son conditionnement. Des procédures doivent être établies pour le stockage des produits non étiquetés afin de maintenir un contrôle des processus et de garantir des conditions de stockage satisfaisantes. Une attention particulière doit être apportée au stockage des produits thermosensibles ou photosensibles. Les températures de stockage doivent être spécifiées et surveillées.
- xix) Pour chaque étape de production, des recoupements doivent être effectués entre le rendement effectif et le rendement attendu. Tout écart non prévu doit faire l'objet d'une investigation.

2. Règles régissant le contrôle de la qualité

2.1. Principes

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, les spécifications et les contrôles tout comme l'organisation, la documentation et les procédures de libération, dans le but de garantir que les contrôles nécessaires et appropriés sont effectués et que les composants ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits en vue de leur vente ou de leur distribution tant que leur qualité n'a pas été jugée satisfaisante.

Le contrôle de la qualité ne se limite pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité vis-à-vis de la production est considérée un élément essentiel de son bon fonctionnement.

2.2. Règles générales concernant les médicaments vétérinaires, vaccins compris

- i) Chaque titulaire d'une approbation réglementaire correspondante doit disposer d'un département de contrôle de la qualité. Ce département doit être indépendant des autres et placé sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications appropriées et disposant du support adéquat d'un laboratoire. Des moyens suffisants doivent être disponibles afin de garantir la mise en œuvre efficace et fiable de toutes les exigences requises par le contrôle de la qualité.
- ii) Le responsable du contrôle de la qualité assume généralement les tâches suivantes :
 - a) accepter ou refuser, selon ce qu'il juge approprié, les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, vrac et finis ;
 - b) évaluer les dossiers de lot ;
 - c) s'assurer que tous les contrôles requis ont été effectués ;
 - d) approuver les spécifications, les instructions d'échantillonnage, les méthodes d'analyse et les autres procédures de contrôle de la qualité ;
 - e) agréer et contrôler les sous-traitants analytiques ;
 - f) s'assurer de l'entretien de son service, de ses locaux et de ses équipements ;
 - g) s'assurer que les validations nécessaires ont bien été effectuées ;
 - h) s'assurer que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son service est réalisée et adaptée aux besoins.
- iii) Le département du contrôle de la qualité peut avoir d'autres attributions telles qu'établir, valider et mettre en œuvre toutes les procédures du contrôle de la qualité, conserver les échantillons de référence des substances et des produits, dispenser des formations et préparer des PON ou des directives pour les départements afin de garantir un étiquetage correct des récipients de substances et de produits, assurer un suivi de la stabilité des produits et participer aux investigations effectuées à la suite de réclamations concernant la qualité des produits. Toutes ces activités doivent suivre des procédures écrites et être enregistrées.
- iv) L'évaluation des produits finis doit inclure l'ensemble des éléments pertinents, y compris les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des

documents de fabrication (conditionnement compris), la conformité aux spécifications du produit fini ainsi que son analyse.

- v) Les contrôles en cours de fabrication garantissent la qualité des produits. Ces contrôles doivent être effectués aux étapes appropriées de la production.
- vi) Il peut s'avérer nécessaire de surveiller certaines données en continu pendant le processus de fabrication, comme par exemple les paramètres physiques lors de la fermentation.
- vii) La culture continue est une pratique courante pour les produits biologiques; une attention particulière doit être apportée aux exigences spécifiques inhérentes à ce type de production pour le contrôle de la qualité.

2.3. Bonnes pratiques pour le contrôle de la qualité dans les laboratoires

- i) Les locaux et les équipements des laboratoires de contrôle de la qualité doivent répondre aux critères généraux et spécifiques s'appliquant aux zones dédiées au contrôle de la qualité détaillés dans ce chapitre.
- ii) Le personnel, les locaux et le matériel doivent être adaptés aux activités imposées par la nature et l'ampleur des opérations de fabrication. Le recours à des laboratoires extérieurs, conformément aux principes détaillés dans le Chapitre 2.3.3. *Exigences minimales pour la gestion et l'organisation des installations de production de vaccins*, paragraphe 4. *Règles afférentes aux activités externalisées* est admis pour des motifs particuliers documentés.

2.3.1. Documentation

- i) La documentation du laboratoire doit suivre les principes énoncés au Chapitre 2.3.3, paragraphe 3. *Règles afférentes à la documentation*. Les éléments suivants doivent être accessibles pour le département de contrôle de la qualité :
 - a) les spécifications;
 - b) les procédures d'échantillonnage;
 - c) les procédures d'analyse et les enregistrements (y compris les documents de travail ou les cahiers de laboratoire) ;
 - d) les rapports ou les certificats d'analyse ;
 - e) les données concernant la surveillance de l'environnement, lorsque cela s'impose ;
 - f) les dossiers de validation des méthodes de contrôle, le cas échéant ;
 - g) les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage des instruments et la maintenance du matériel.
- ii) Tout document du contrôle de la qualité concernant un lot doit être conservé pendant un an au-delà de la date de péremption du lot ou au moins 5 ans après la certification. Les exigences de conservation des enregistrements peuvent être spécifiées par les organes réglementaires correspondants ou par la juridiction nationale.
- iii) Pour certaines données (par exemple les résultats d'analyses, les rendements, les données de surveillance de l'environnement), il est conseillé de conserver les dossiers de manière à permettre une évaluation des variations.
- iv) Outre les informations faisant partie du dossier de lot, d'autres données originales comme les cahiers de laboratoire ou les enregistrements doivent être conservées et aisément accessibles.

2.3.2. Echantillonnage

- i) Le prélèvement d'échantillons doit être effectué selon des procédures écrites approuvées précisant :
 - a) la méthode d'échantillonnage ;
 - b) le matériel à utiliser ;
 - c) la quantité d'échantillons à prélever ;
 - d) les instructions pour toute subdivision de l'échantillon ;
 - e) le type et la nature du récipient à utiliser pour le prélèvement ;
 - f) l'identification des récipients prélevés ;
 - g) toute précaution particulière à observer, spécialement lors de l'échantillonnage de produits stériles ou dangereux ;
 - h) les conditions de stockage ;
 - i) les instructions de nettoyage et de stockage du matériel de prélèvement.
- ii) Le personnel affecté au contrôle de la qualité doit avoir accès aux zones de production pour l'échantillonnage et pour les investigations.
- iii) Les échantillons sont conservés premièrement, pour fournir un échantillon destiné aux analyses et deuxièmement, pour avoir un échantillon modèle du produit fini. Les échantillons peuvent donc être répartis en deux catégories :
 - a) *les échantillons de référence* : échantillons d'un lot de matière première, d'articles de conditionnement ou de produit fini, conservés pour être analysés au besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné.
 - b) *les échantillons modèles* : échantillons d'unités dans leur conditionnement final issues d'un lot de produit fini.

Ces échantillons sont conservés pour des contrôles d'identification ou pour la répétition de tests pendant ou au-delà de la durée de vie du produit. Le nombre d'échantillons conservés peut être spécifié par les organes réglementaires correspondants ; si ce n'est pas le cas, ils seront stockés au minimum en deux exemplaires.

- iv) Des échantillons doivent être prélevés sur chaque lot ou série de produit. L'échantillonneur doit choisir des contenants finaux représentatifs de chaque lot ou série et doit stocker ces échantillons à la température de stockage indiquée sur l'étiquette. Le producteur doit conserver ces échantillons de réserve à la température de stockage recommandée pendant un minimum de 12 mois après la date d'expiration figurant sur l'étiquette, de sorte qu'ils soient disponibles pour contribuer à l'évaluation des raisons à l'origine d'un éventuel problème sur le terrain suite à l'utilisation du vaccin. Les échantillons doivent être stockés dans une zone de stockage sécurisée et gardés sous scellés.
- v) Il peut s'avérer nécessaire de conserver des échantillons des produits intermédiaires en quantité suffisante et à des conditions de stockage appropriées afin de permettre la répétition ou la confirmation d'un contrôle de lot.
- vi) Les échantillons doivent être représentatifs du lot de matière première ou de produits dont ils sont issus. D'autres échantillons peuvent être également prélevés pour surveiller les étapes plus délicates d'un procédé de fabrication (par exemple le début ou la fin d'une étape).
- vii) Les récipients contenant les échantillons doivent porter une étiquette mentionnant leur contenu, le numéro de lot, la date de prélèvement et les contenants dans lesquels les échantillons ont été prélevés.

2.3.3. Contrôle

- i) Les méthodes d'analyse doivent être validées. Toutes les opérations de contrôle décrites dans les documents d'approbation réglementaire correspondante doivent être réalisées conformément aux méthodes approuvées.
- ii) Les résultats obtenus et les calculs associés doivent être évalués et enregistrés comme étant satisfaisants ou non. S'ils ne le sont pas, des mesures doivent être prises conformément aux procédures du fabricant.
- iii) Les enregistrements doivent comprendre au moins les données suivantes :
 - a) le nom du composant ou du produit et, le cas échéant, son dosage ;
 - b) le numéro de lot et, le cas échéant, le nom du fabricant ou du fournisseur ;
 - c) les références aux spécifications correspondantes et aux procédures de contrôle ;
 - d) les résultats des analyses, y compris les observations et les calculs ainsi que les références à tout certificat d'analyse ;
 - e) les dates des contrôles ;
 - f) les initiales des personnes ayant effectué le contrôle ;
 - g) les initiales des personnes ayant vérifié les analyses et les calculs, le cas échéant ;
 - h) une décision claire d'acceptation ou de refus (ou toute autre décision sur le statut du produit), la date et la signature du responsable désigné.
- iv) Tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les procédures doivent être réalisés selon des méthodes approuvées par le contrôle de la qualité et leurs résultats doivent être enregistrés.

2.4. Contrôles de lot pour les produits immunologiques

- i) Il peut s'avérer nécessaire de conserver des échantillons des produits intermédiaires en quantité suffisante et à des conditions de stockage appropriées afin de permettre la répétition ou la confirmation d'un contrôle de lot.
- ii) Il peut s'avérer nécessaire de surveiller certaines données en continu pendant le processus de fabrication, comme par exemple les paramètres physiques lors de la fermentation.
- iii) La culture continue est une pratique courante pour les produits biologiques ; une attention particulière doit être apportée aux exigences spécifiques inhérentes à ce type de production pour le contrôle de la qualité.

2.4.1. Libération des lots ou séries en vue de leur distribution

- i) Avant libération, le fabricant doit tester la pureté (l'innocuité si nécessaire) et l'activité de chaque lot ou série ainsi qu'effectuer tous les autres tests décrits dans le Protocole de production de l'entreprise ou dans tout autre document concernant le processus de fabrication pour le produit en question. Dans les pays dotés de programmes réglementaires nationaux incluant un nouveau contrôle (test de contrôle) du produit final, des échantillons de chaque lot ou série doivent être soumis aux laboratoires gouvernementaux pour y être testés par les autorités compétentes. Si les résultats obtenus lors des contrôles soit du fabricant, soit des autorités compétentes sont insatisfaisants, le lot ou série ne sera pas libéré. Dans ce cas, les lots ou séries ultérieurs seront testés en priorité par les autorités compétentes.

2.4.1.1. Tests de pureté des lots ou séries

- i) La pureté est déterminée en recherchant la présence de différents contaminants. Les tests pour détecter ces contaminants sont réalisés sur des échantillons de lots de semence primaire, de lots primaires de cellules, de banques de cellules primaires, d'ingrédients d'origine animale ne pouvant pas être stérilisés (p. ex. sérum foetal

bovin, albumine bovine, trypsine) et de chaque lot ou série de produit fini avant libération.

- ii) Les procédures des tests de pureté sont décrites en détail dans le Chapitre 1.1.9 *Contrôle de la stérilité et de l'absence de contamination des matériels biologiques*.
- iii) Les procédures utilisées pour certifier que le sérum fœtal de veau ainsi que les ingrédients d'origine bovine sont exempts de pestivirus sont très importantes et doivent être bien documentées.
- iv) Les tests à utiliser pour apporter la preuve de la pureté varient selon la nature du produit et devront figurer dans le Protocole de Production ou dans tout autre document concernant le procédé de fabrication.
- v) Puisqu'aucun test n'a été développé pour détecter les agents d'EST dans les ingrédients d'origine animale, les fabricants de vaccins doivent documenter dans leur Protocole de Production ou dans les PON les mesures mises en place pour minimiser le risque d'une contamination de ce type dans les ingrédients d'origine animale.

Ces mesures reposent sur trois principes :

- a) en premier lieu, la vérification que tous les ingrédients d'origine animale présents sur le site de production proviennent de pays connus pour présenter le risque le plus bas possible d'encéphalopathie spongiforme bovine ;
- b) en second lieu, la vérification que les tissus et les autres substances utilisés sont eux-mêmes réputés présenter un risque nul ou faible d'être infectés par des agents d'EST ;
- c) et enfin, quand cela est pertinent, la vérification que les procédés d'inactivation des agents d'EST employés ont bien été validés. Les protocoles de production doivent également refléter les mesures prises pour éviter la contamination croisée, pendant le processus de fabrication, de matériel à faible risque par du matériel à plus haut risque.

2.4.1.2. Tests d'innocuité de chaque lot ou série

- i) Des tests d'innocuité ne sont pas toujours requis par les autorités régulatrices pour la libération de chaque lot ou série lorsqu'un système de lot de semence est utilisé. Certaines autorités réglementaires peuvent accorder une dérogation aux tests d'innocuité des lots sur les espèces cibles, en accord avec les Lignes directrices 50 et la renonciation aux tests de sécurité des lots d'animaux de laboratoire conformément à la directive VICH GL59 lorsque des méthodes alternatives existent.
- ii) Lorsque cela est nécessaire, des procédures normalisées pour les tests d'innocuité sont décrites pour la souris, le cobaye, le chat, le chien, le cheval, le porc et le mouton. Ils nécessitent généralement moins d'animaux que les tests d'innocuité réalisés pour la demande d'approbation réglementaire. Le lot/série est considéré comme satisfaisant si les réactions locales et systémiques à la vaccination avec le lot/série à libérer correspondent à celles décrites dans le dossier d'approbation réglementaire correspondante et dans la documentation du produit.

2.4.1.3. Tests d'activité d'un lot ou série

- i) Les tests d'activité requis pour chaque lot/série avant libération sont conçus pour être corrélés avec les études d'efficacité réalisées sur l'animal cible par épreuve virulente.
- ii) Pour les produits viraux et bactériens inactivés, les tests d'activité peuvent être réalisés en laboratoire ou chez l'animal hôte, ou encore à l'aide de méthodes quantitatives *in vitro* validées pour leur corrélation avec les tests d'activité *in vivo*.
- iii) L'activité des vaccins vivants est généralement mesurée par un titrage viral ou un dénombrement bactérien.
- iv) Les vaccins recombinés ou issus des biotechnologies doivent aussi être testés. Les organismes vivants génétiquement modifiés peuvent être quantifiés par titrage

comme n'importe quel autre vaccin vivant, tandis que les produits issus des technologies de recombinaison de l'ADN sont quantifiés par des tests *in vitro*. Ceux-ci peuvent se révéler plus faciles à réaliser que les tests avec les antigènes non modifiés en raison de la purification du produit au cours de la fabrication.

- v) Lorsqu'un vaccin à bactéries vivantes est testé en vue de sa commercialisation, le dénombrement bactérien doit être suffisamment supérieur à celui capable d'induire une protection lors du test d'immunogénicité (efficacité) afin de garantir que, à tout moment avant la date de péremption, ce dénombrement sera au moins égal à celui mesuré dans le lot/série utilisé pour le test d'immunogénicité.
- vi) Lorsqu'un vaccin à virus vivant est testé en vue de sa libération, la règle veut que le titre viral soit suffisamment supérieur à celui capable d'induire une protection de la semence initiale lors du test d'immunogénicité afin de garantir que, à tout moment avant la date d'expiration, le titre sera au moins égal à celui utilisé dans le test d'immunogénicité.
- vii) Certaines autorités de contrôle fixent des doses minimales bactériennes ou virales plus élevées. Il est évident que le titre approprié pour la libération dépend dans un premier temps de l'activité requise et ensuite seulement de la décroissance du taux de bactéries ou de virus dans le vaccin, indication fournie par le test de stabilité.
- viii) Des exigences normalisées ont été développées et publiées par les autorités compétentes pour les tests d'activité de plusieurs vaccins. Ces normes figurent dans le CFR Titre 9 section 113, dans la Pharmacopée Européenne et dans le présent *Manuel terrestre*.

2.4.2. Autres tests

- i) Selon le type de vaccin produit, certains tests peuvent être indiqués et devraient figurer dans le Protocole de Production ou dans tout autre document concernant le procédé de fabrication.

Ces tests peuvent concerner :

- a) le degré d'humidité contenue dans les produits lyophilisés,
- b) la quantité d'inactivant résiduel dans les produits tués,
- c) l'inactivation complète des produits tués, leur pH,
- d) la quantité d'agents conservateurs et d'antibiotiques autorisés,
- e) la stabilité physique des adjuvants,
- f) le vide résiduel dans les produits lyophilisés,
- g) l'examen physique général du vaccin fini.

Des tests à ces fins figurent également dans le présent *Manuel terrestre*.

- ii) Les échantillons prélevés pour les tests de stérilité doivent être représentatifs de l'ensemble du lot mais doivent notamment inclure des échantillons prélevés dans des parties du lot considérées comme particulièrement exposées à la contamination. Ainsi, pour les produits remplis en conditions aseptiques, les échantillons doivent comprendre des contenants remplis au début et à la fin du lot ainsi qu'après toute intervention significative.
- iii) Les tests de stérilité appliqués au produit fini doivent être considérés comme la dernière d'une série de mesures de contrôle garantissant la stérilité. Ces tests doivent être validés pour le ou les produits concernés.

*

* *

NB: ADOPTE POUR LA PREMIERE FOIS EN 2016. DERNIERES MISES A JOUR ADOPTEES EN 2022.