

## **Actualisation annuelle des vaccins grippaux : production, contrôle, AMM**

Isabelle MORER, François CANO

Unité anti-infectieux, AFSSAPS, [isabelle.morer@afssaps.sante.fr](mailto:isabelle.morer@afssaps.sante.fr)

### **Choix des souches**

Chaque année, à la mi-février, à l'OMS à Genève, se déroule une réunion d'experts virologues appartenant aux différents laboratoires des centres de référence mondiaux de la grippe au cours de laquelle le choix des souches proposées par l'OMS pour l'hémisphère Nord est entériné.

La sélection retenue pour la composition vaccinale est ensuite discutée à l'agence européenne du médicament (EMA). En dernière étape, la nouvelle recommandation vaccinale est proposée pour discussion aux producteurs européens de vaccins. Une notification officielle est alors établie par l'EMA, relayée au niveau national par chaque autorité de santé.

### **Production**

Les laboratoires du National Institut for Biological Standards and Control en Europe, du Center for Biological Evaluation and Research et du Mount Sinai Hospital aux Etats-Unis, et le Therapeutic Goods Administration en Australie fournissent les lots de semences virales, les antigènes et les sérums grippaux qui permettent la production des vaccins et leur contrôle en cours de fabrication et au stade du produit fini.

Dès que les lots de semences virales sont disponibles, les fabricants procèdent :

- aux étapes de production des lots cliniques de vaccins,
- à la validation des différentes étapes de la production spécifiques des nouvelles souches par des contrôles de qualité en cours de fabrication,
- puis à la production intensive des vaccins.

### **Contrôles**

Pour chaque lot de produit fini, des échantillons accompagnés du protocole de production et de contrôle rédigé par le fabricant sont transmis à l'autorité de contrôle responsable de la libération des lots de produit fini pour le marché européen (la Direction des laboratoires et des contrôles de l'AFSSAPS en France).

Cette libération repose sur 3 tests :

- 1) essai d'identification pour confirmer la spécificité antigénique de la souche,
- 2) dosage de la teneur en hémagglutinine virale, glycoprotéine de surface responsable de la production d'anticorps protecteurs,
- 3) teneur en endotoxines bactériennes, reflétant la sécurité microbiologique du produit.

### **Autorisation de mise sur le marché (AMM)**

Depuis 1998, dans le but de faciliter les actualisations annuelles des souches vaccinales, une procédure de reconnaissance mutuelle pour l'obtention des AMM a été appliquée au sein de l'Union européenne.

Cette procédure, régie par les directives européennes, se déroule en plusieurs étapes selon un calendrier commun à tous les fabricants de vaccins grippaux.

Chaque fabricant envoie, à tous les états membres concernés de l'Union européenne, un dossier de demande de variation d'AMM comprenant un dossier qualité (documentation chimique, pharmaceutique et biologique) et un dossier clinique.

**XIIIème Journée Nationale des GROG – Paris, le 13 novembre 2008**

L'Etat membre « de référence » est chargé de l'évaluation du dossier et rédige un rapport d'évaluation transmis à tous les autres états concernés. Les questions émises par l'ensemble des Etats sont adressées au demandeur d'AMM qui doit fournir les réponses dans un délai défini par le calendrier afin qu'elles soient évaluées par l'ensemble des pays. En fin de procédure, le rapport d'évaluation final ainsi que l'information sur la nouvelle composition telle qu'elle doit figurer dans le Résumé des Caractéristique du Produit sont adoptés permettant ainsi à chaque Etat membre de notifier cette modification d'AMM au plan national.

Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines :

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/021496en.pdf>

A guideline on fast track procedure for human influenza vaccines :

[http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol2/c/fast\\_trackfinal\\_may99.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol2/c/fast_trackfinal_may99.pdf)

Source : Réseau des GROG