

ASPECT RÉGLEMENTAIRE DES ÉTUDES DE STABILITÉ DES VACCINS

Youcef TABEL^{1,2}, Fatma Zohra GHANASSI^{1,2}

¹Département de Pharmacie, Faculté de Pharmacie, Université d'Alger 01, Alger, Algérie.

²Laboratoire de Recherche de Pharmacie Galénique Industrielle (LRPGI), Faculté de Pharmacie, Université d'Alger 01, Alger, Algérie.

Résumé : Les médicaments doivent conserver leurs qualités de départ pendant toute la durée prévue pour leur utilisation et leur stockage. Les vaccins sont des produits biologiques fragiles présentant des variabilités. Pour cela, des guides spéciaux ont été proposés pour cette catégorie particulière de médicaments.

L'objectif de ce travail est de mettre l'accent sur la particularité des exigences de l'ICH et l'OMS pour mener une étude de stabilité sur un vaccin. Ceci servira par la suite d'établir un guide pour les autorités et les laboratoires algériens, notamment suite à la domiciliation de la fabrication du vaccin anticovid 19 et l'ouverture de l'industrie pharmaceutique algérienne sur la fabrication locale de cette classe de médicaments.

Mots-clés: durée de conservation, étude de stabilité, produit biologique, vaccin, variabilité.

I- Introduction :

L'industrie pharmaceutique est tenue d'un point de vue légal et moral à fournir des médicaments stables. Les vaccins sont des produits biologiques fragiles présentant des variabilités. Pour cela, des guides spéciaux ont été proposés.

L'objectif de ce travail est de mettre l'accent sur la particularité des exigences de l'ICH et l'OMS pour mener une étude de stabilité sur un vaccin. Ceci servira par la suite d'établir un guide pour les autorités et les laboratoires algériens.

II- Matériels et méthode:

Ce travail consiste en une revue de littérature réalisée sur des guides internationaux publiés sur cette thématique:

OMS: Guidelines on stability evaluation of vaccines.

ICH Q5C: Qualité des produits issus de la biotechnologie: Évaluation de la stabilité des produits biologiques ou issus de la biotechnologie.

Pharmacopée Européenne.

A travers ces derniers, une synthèse a été effectuée concernant les aspects réglementaires d'une étude de stabilité d'un vaccin (exigences relatives au protocole d'étude et son rapport).

III- Résultats et discussion:

L'analyse documentaire a permis de soulever les aspects suivants:

III-1. Exigences relatives au protocole d'études de stabilité:

L'étude doit être réalisée dans des enceintes climatiques qualifiées et vérifiées régulièrement. Elle doit être menée à tous les stades de production: produit fini, produits intermédiaires et même en cours d'utilisation (pour les vaccins lyophilisés et les vaccins multidoses).

Des plans réduits (bracketing ou matrixing) sont acceptés dans le cas d'un vaccin sous forme de plusieurs dosages ou tailles de conditionnement.

Le protocole doit comporter les chapitres suivants:

1. Sélection des lots à tester: au moins 03 lots de production (des lots pilotes peuvent être acceptés en s'engageant à fournir l'étude sur les 03 premiers lots industriels).

2. Nombre d'échantillons à stocker: déterminé par une méthode d'échantillonnage validée.

3. Fréquence des tests:

Si la durée de validité est ≤ 12 mois: T1 / T2 / T3, par la suite tous les 03 mois.

Si la durée de validité est > 12 mois: Trimestriellement (1^{ère} année), semestriellement (2^{ème} année) et une fois par an (par la suite).

4. Conditions de stockage: Le seul qui affecte les vaccins au fil du temps est la température. L'impact de l'humidité n'est pas pertinent pour la grande majorité des vaccins. La lumière pourrait être prise en compte dans le développements de nouveaux vaccins.

5. Spécifications et méthodes d'analyse: Il faut contrôler les paramètres qui sont susceptibles de changer pendant le stockage et qui peuvent influencer directement ou indirectement sur l'immunogénéité, l'efficacité et /ou la sécurité du vaccin. Ex: test d'activité, apparence, pH, teneur en agents antimicrobiens, teneur en adjuvant (adsorbant), niveau de polysaccharides libres, agrégation de l'adjuvant, ...etc.

Il faut noter qu'il y a des essais particuliers à la forme:

Pour les liquides, il faut étudier 03 positions: à l'endroit, à l'envers et horizontalement, suivies d'une étude statistique comparative.

Pour l'essai de stérilité: il s'effectue au début et à la fin de l'étude.

Pour les endotoxines bactériennes: il se fait au point initial seulement.

Dans le cas où il existe une différence entre les spécifications à libération et les spécifications à préemption celui ci doit être justifié.

Les méthodes d'analyse utilisées doivent être validées.



Figure 1: Exemple d'enceinte climatique.

III-2. Exigences relatives au rapport d'étude de stabilité (résultats et leur évaluation):

➤ Les résultats doivent être présentés sous forme de tableaux et de graphes.

➤ Les méthodes d'analyses et leur supports de validation doivent être inclus.

➤ Pour les tests quantitatifs, il faut donner des résultats numériques plutôt que des termes généraux tels que «conforme» et «within limits», « pass / fail ». Ex: activité en UI ; teneur en antigène en microgrammes, ...etc. L'utilisation des mentions PASS/FAIL est une exception (Ex: pour le test de stérilité).

➤ L'étalonnage par rapport à un standard et l'utilisation de préparations de référence stables sont d'une importance critique pour l'analyse des données de stabilité.

➤ L'évaluation des résultats de stabilité doit être effectuée au cas par cas en tenant compte des caractéristiques du vaccin et de leur pertinence potentielle avec l'efficacité et la sécurité cliniques.

➤ Si une durée de conservation de plus de 6 mois est proposée et que la modification d'un paramètre de stabilité est linéaire, 6 mois en temps réel, des données sur les conditions de stockage réelles doivent être soumises au minimum.

➤ La durée de validité et les conditions de stockage (intermédiaires ou produit fini) doivent être déterminées sur la base des données de l'étude en temps réel.

➤ Les études de dégradation accélérée doivent être considérées comme un support aux études en temps réel et non comme leur remplacement. Cependant, certains processus de production peuvent avoir des délais très serrés (ex: vaccins contre la grippe saisonnière) et dans de tels cas, l'extrapolation des données générées des années précédentes peut être acceptable.

➤ L'évaluation des données de stabilité se fait par des méthodes statistiques appropriées afin d'établir une relation de changement des paramètres concernés en fonction du temps.

Il serait intéressant de faire une comparaison des lots séparés et puis combinés.

Il ne suffit pas de comparer les résultats des différents paramètres à un intervalle de conformité, c'est plus tôt faire une modélisation statistique à partir de 3 points de temps ou plus. Cependant, les points primitifs restent moins fiables par rapport aux points totaux de la durée de validité complète.

L'utilisation d'un large nombre de lots et de points de temps donne une estimation plus précise sur la stabilité du vaccin.

➤ Il faut déposer les données de stabilité pour le produit fini et ses produits intermédiaires.

➤ Dans le cas des vaccins combinés, la stabilité de chaque composant doit être évaluée et intégrée dans le dossier d'enregistrement.

➤ Des preuves suffisantes doivent démontrer que l'âge des intermédiaires n'a pas d'impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit final.

➤ Des études de stabilité en vieillissement accéléré peuvent également être réalisées pour démontrer que la stabilité du produit final n'est pas affectée par un intermédiaire vieilli.

➤ Pour les vaccins lyophilisés, des études de stabilité en cours d'utilisation doivent être effectuées en déterminant la période de conservation maximale après reconstitution et aussi les conditions de conservation.

Certains paramètres doivent être spécifiés dans ce cas: Residual moisture, temps de reconstitution et l'aspect du vaccin reconstitué.

La stabilité du diluant doit être évaluée séparément et après reconstitution du vaccin.

➤ Des études de stabilité sont aussi exigées dans le cas de contenant liquide multidose.

➤ Des études de stabilité sont recommandées pour simuler les conditions de manipulation et de transport notamment dans les zones chaudes "Short time excursion".

➤ Le rapport d'étude de stabilité peut être joint des engagements suivants:

-Engagement de poursuite des études de stabilité en temps réel: dans le cas où le recours à l'extrapolation est envisageable.

-Engagement de refaire les études de stabilité sur des lots industriels dans le cas où l'enregistrement se fait par des lots pilotes. La comparabilité entre les données de stabilité

générées des 02 échelles doit être démontrée.

-Engagement pour le programme permanent des études de stabilité (à effectuer sur au moins 01 lot par an).

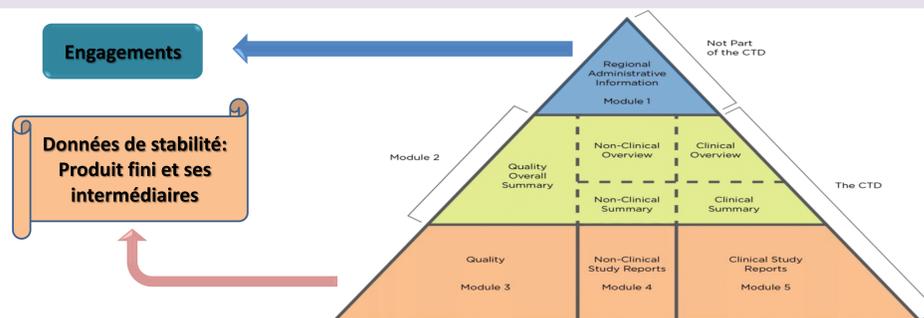


Figure 2: Place des données de stabilité dans un dossier CTD

Conclusion:

Les études de stabilité sont des essais incontournables pour l'enregistrement des médicaments. Dans le cas des produits biologiques, les vaccins en particulier, de nombreuses considérations doivent être prises en compte pour donner au patient un vaccin de qualité, efficace et sûr.

Références bibliographiques:

[1] ICH: Qualité des produits issus de la biotechnologie: Évaluation de la stabilité des produits biologiques ou issus de la biotechnologie (ICH Q5C).2001.

[2] OMS: Guidelines on stability evaluation of vaccines. WHO/BS/06.2049 – Final.2006.

[3] Pharmacopée Européenne, 10^{ème} édition.