

Guide technique

pour l'élaboration et l'utilisation
des monographies relatives aux
**produits dérivés du
plasma humain**

Pharmacopée Européenne

Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé



Edition 2011

© Conseil de l'Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France - 2011

La reproduction de ce fichier à des fins commerciales ou sa publication sur un site ouvert à la consultation publique est strictement interdite.

TABLE DES MATIÈRES

1. OBJECTIF DU GUIDE	5
2. STATUT ET PORTÉE DU GUIDE.....	5
3. INFORMATIONS GÉNÉRALES.....	5
3.1. EXIGENCES DE PHARMACOPÉE	5
3.2. MÉTHODES ALTERNATIVES	6
3.3. CHAPITRES GÉNÉRAUX ET MONOGRAPHIES	7
3.4. COMMENT SONT ÉLABORÉS ET MIS À JOUR LES MONOGRAPHIES ET LES CHAPITRES GÉNÉRAUX	8
3.4.1. Inclusion de nouvelles monographies ou de nouveaux chapitres généraux dans la Pharmacopée Européenne	8
3.4.2. Révision des monographies et des chapitres généraux.....	9
4. CONTENU DES MONOGRAPHIES.....	10
4.1. STRUCTURE ET CONTENU DES MONOGRAPHIES RELATIVES AUX PRODUITS DÉRIVÉS DU PLASMA HUMAIN	10
4.1.1. Généralités.....	10
4.1.2. Sections des monographies	11
4.2. MONOGRAPHIES NON COUVERTES PAR LE PRÉSENT GUIDE TECHNIQUE.....	16
5. RELATION ENTRE MONOGRAPHIES DE BASE ET MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES.....	16

1 GUIDE TECHNIQUE POUR L'ÉLABORATION ET L'UTILISATION DES 2 MONOGRAPHIES RELATIVES AUX PRODUITS DÉRIVÉS DU PLASMA HUMAIN

3 1. OBJECTIF DU GUIDE

4 Ce document vise à fournir des conseils aux rédacteurs (et contributeurs) et aux utilisateurs
5 des monographies de la Pharmacopée Européenne relatives aux produits dérivés du plasma
6 humain, à savoir :

- 7 - le groupe d'experts 6B (Produits dérivés du sang humain),
- 8 - les autorités chargées de l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour les
9 produits dérivés du plasma humain,
- 10 - les laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL),
- 11 - les fabricants de produits dérivés du plasma humain,
- 12 - les laboratoires d'analyse publics et privés travaillant pour l'un des groupes
13 susnommés,
- 14 - le Secrétariat de la Pharmacopée Européenne et tout autre service concerné de la
15 Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (DEQM).

16 2. STATUT ET PORTÉE DU GUIDE

17 Les monographies et chapitres généraux de la Pharmacopée Européenne établissent les
18 normes officielles pour les produits considérés. Le présent guide fournit des informations sur
19 l'élaboration et l'utilisation de ces normes mais ne dispose d'aucun statut officiel. En cas de
20 doute ou de litige, l'arbitrage final doit se fonder sur le texte de la Pharmacopée Européenne.

21 3. INFORMATIONS GÉNÉRALES

22 3.1. EXIGENCES DE PHARMACOPÉE

23 L'interprétation des monographies et des chapitres généraux de la Pharmacopée Européenne
24 est régie par les *Prescriptions générales*. Ces prescriptions doivent être familières à tous les
25 utilisateurs de la Pharmacopée Européenne.

26 Les principaux éléments pertinents en ce qui concerne les produits dérivés du plasma humain
27 sont donnés ci-après.

28 Les déclarations dans les monographies sont des exigences obligatoires, sauf indication
29 contraire : « *sauf indication contraire dans les Prescriptions générales ou les monographies,*
30 *les spécifications des monographies constituent des exigences obligatoires. Les chapitres*
31 *généraux deviennent d'application obligatoire dès lors qu'une monographie y fait référence*
32 *sauf si la référence est faite d'une manière qui indique que l'intention est de citer le texte à*
33 *titre d'information* » (Ph. Eur., 7^e Édition).

34 Concernant la conformité aux monographies, les Prescriptions générales précisent que les
35 produits faisant l'objet d'une monographie « *ne sont de qualité "Pharmacopée" que s'ils sont*

1 conformes à toutes les exigences décrites dans les monographies. Ceci n'implique pas qu'il
2 soit obligatoire pour un fabricant d'effectuer l'ensemble des essais de la monographie pour
3 évaluer la conformité à la Pharmacopée avant libération d'un produit. Le fabricant peut
4 également obtenir l'assurance que le produit est de qualité "Pharmacopée" à partir de
5 données obtenues, par exemple, à partir des études de validation du procédé de fabrication et
6 des contrôles en cours de production. La nécessité de conformité à la Pharmacopée n'exclut
7 donc pas une libération paramétrique, dans des circonstances jugées appropriées par
8 l'autorité compétente » (Ph. Eur., 7^e Édition).

9 En ce qui concerne les méthodes alternatives, les *Prescriptions générales* indiquent que : « les
10 essais et dosages décrits sont les méthodes officielles à partir desquelles sont établies les
11 normes de la Pharmacopée Européenne. D'autres méthodes d'analyse peuvent être utilisées à
12 des fins de contrôle avec l'accord de l'Autorité compétente, à condition que les méthodes
13 permettent de juger, sans équivoque, que les normes des monographies seraient satisfaites si
14 les méthodes officielles étaient appliquées. En cas de doute ou de litige, seules font autorité
15 les méthodes d'analyse de la Pharmacopée Européenne » (Ph. Eur., 7^e Édition).

16 **3.2. MÉTHODES ALTERNATIVES**

17 Les méthodes d'essai prescrites dans les monographies sont les méthodes de référence sur
18 lesquelles se basent les normes de qualité. Comme indiqué précédemment, dans la section 3.1.
19 Exigences de pharmacopée du présent guide, d'autres méthodes d'analyse peuvent être
20 utilisées pour différentes raisons. En premier lieu, les méthodes de la Pharmacopée ont été
21 choisies pour être appliquées à tous les produits concernés disponibles au moment de leur
22 élaboration. D'autres méthodes disponibles peuvent être utilisées si une validation permet de
23 démontrer que la méthode alternative est équivalente à la méthode officielle ou plus
24 appropriée, conformément aux *Prescriptions générales*. D'autre part, les méthodes ont été
25 développées pour une application dans une diversité de laboratoires dotés d'un matériel
26 normalisé, ce qui n'empêche pas l'utilisation de méthodes alternatives validées. Les
27 monographies sont révisées périodiquement afin de suivre l'évolution des techniques mais,
28 dans l'attente de telles révisions, de nouvelles méthodes peuvent être utilisées comme
29 alternatives, si elles sont validées et autorisées par les autorités compétentes.

30 **Utilisation d'animaux**

31 Conformément aux dispositions de la *Convention européenne pour la protection des animaux*
32 *vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques* (1986)¹ et de la
33 *Directive européenne*² sur le même sujet, les essais de la Pharmacopée Européenne doivent
34 être effectués de manière à n'utiliser qu'un nombre minimal d'animaux pour un résultat
35 significatif, en réduisant au minimum toute douleur, souffrance, angoisse ou dommage
36 durable. Des points limites précoces doivent être utilisés chaque fois que possible pour tous
37 les essais, même si la monographie spécifique n'en fait pas mention. De tels points limites ne
38 figurent en effet dans les monographies qu'à titre d'exemples et afin de fournir des conseils
39 pratiques.

¹ Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques. Série des Traités Européens n° 123. Conseil de l'Europe (1986).

² Directive 86/609/EEC du 24 novembre 1986 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques. Journal officiel L 358, p.1-28. Union européenne (1986).

1 **3.3. CHAPITRES GÉNÉRAUX ET MONOGRAPHIES**

2 Les chapitres généraux suivants, publiés sous les rubriques *2.6. Méthodes Biologiques* et
3 *2.7. Titrages Biologiques* de la Ph. Eur., sont applicables à chaque fois qu'il leur est fait
4 référence dans une monographie relative à un produit sanguin :

5 **Essais biologiques spécifiques aux produits dérivés du plasma :**

- 6 - Activateur de prékallikréine (2.6.15),
- 7 - Essai d'activité anticomplémentaire de l'immunoglobuline (2.6.17),
- 8 - Hémagglutinines anti-A et anti-B (2.6.20),
- 9 - Facteurs de coagulation activés (2.6.22),
- 10 - Recherche des anticorps anti-D dans l'immunoglobuline humaine (2.6.26).

11 **Dosages biologiques spécifiques aux produits dérivés du plasma :**

- 12 - Dosage du facteur VIII de coagulation humain (2.7.4),
- 13 - Essai de la fonction Fc de l'immunoglobuline (2.7.9),
- 14 - Dosage du facteur VII de coagulation humain (2.7.10),
- 15 - Dosage du facteur IX de coagulation humain (2.7.11),
- 16 - Dosage de l'héparine dans les facteurs de coagulation (2.7.12),
- 17 - Dosage de l'immunoglobuline humaine anti-D (2.7.13),
- 18 - Titrage de l'antithrombine III humaine (2.7.17),
- 19 - Dosage du facteur II de coagulation humain (2.7.18),
- 20 - Dosage du facteur X de coagulation humain (2.7.19),
- 21 - Dosage du facteur Willebrand humain (2.7.21),
- 22 - Dosage du facteur XI de coagulation humain (2.7.22),
- 23 - Dosage de l'inhibiteur de plasmine humain (2.7.25),
- 24 - Dosage de la protéine C humaine (2.7.30),
- 25 - Dosage de la protéine S humaine (2.7.31),
- 26 - Dosage de l'inhibiteur d' α -1-protéinase humaine (2.7.32).

Essais supplémentaires qui ne se limitent pas aux produits sanguins :

- 27 - Stérilité (2.6.1),
- 28 - Pyrogènes (2.6.8),
- 29 - Endotoxines bactériennes (2.6.14),

1 - Techniques d'amplification des acides nucléiques (2.6.21) : *Recommandations pour la*
2 *validation des techniques d'amplification des acides nucléiques pour la détection de*
3 *l'ARN du virus de l'hépatite C (VHC) dans les mélanges de plasma ;*
4 *Recommandations pour la validation des techniques d'amplification des acides*
5 *nucléiques destinées à la quantification de l'ADN du virus B19 (VB19) dans les*
6 *mélanges de plasma,*

7 - Essai d'activation des monocytes (2.6.30).

8 Les monographies relatives à des produits dérivés du plasma sont publiées dans la
9 Pharmacopée Européenne par ordre alphabétique des titres.

10 **3.4. COMMENT SONT ÉLABORÉS ET MIS À JOUR LES MONOGRAPHIES ET LES CHAPITRES** 11 **GÉNÉRAUX**

12 **3.4.1. Inclusion de nouvelles monographies ou de nouveaux chapitres généraux dans la** 13 **Pharmacopée Européenne**

14 L'ajout de nouveaux textes au programme de travail peut être proposé par :

15 - le président de la Commission européenne de Pharmacopée,

16 - une délégation,

17 - le président du groupe 6B,

18 - le Secrétariat de la Pharmacopée Européenne, sur la base par exemple, d'informations
19 et de données fournies via le service d'assistance *Helpdesk*³ par un fabricant ou un
20 utilisateur.

21 Seule la Commission européenne de Pharmacopée peut accepter ou refuser la proposition. Si
22 elle est acceptée, la Commission ajoute l'élément au programme de travail du groupe
23 d'experts (voir le *Règlement intérieur de la Commission européenne de Pharmacopée*⁴).

24 Pour de nombreuses classes de substances actives ou de médicaments, une monographie n'est
25 généralement (mais pas systématiquement) incluse dans la Pharmacopée Européenne que s'il
26 existe plusieurs producteurs différents. Cette restriction n'est pas toujours appliquée car il a
27 été constaté qu'une norme officielle peut être nécessaire même s'il n'existe qu'un seul
28 producteur.

29 En général, les critères atteints par les produits déjà sur le marché sont pris en considération
30 lors de l'élaboration d'une nouvelle monographie. Par conséquent, s'il existe des informations
31 suffisantes pour démontrer que le produit est de qualité « pharmacopée », il ne sera pas
32 nécessaire de le tester à nouveau pour démontrer sa conformité aux exigences de la
33 pharmacopée lorsque la monographie sera finalisée et publiée.

34 Une fois la nouvelle monographie rédigée, elle est publiée dans *Pharmeuropa* pour enquête
35 publique. Toutes les parties concernées disposent de 3 mois pour transmettre leurs
36 commentaires à leur autorité nationale de pharmacopée (ANP) qui centralise tous les
37 commentaires d'un même pays. Les ANP ont ensuite 2 mois pour communiquer l'ensemble

³ <http://www.edqm.eu/fr/hd>

⁴ Règlement Intérieur de la Commission Européenne de Pharmacopée. PA/PH/SG (07) 4 COM 1R. Conseil de l'Europe, Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (2007).

1 des commentaires au Secrétariat de la DEQM via le DRT⁵ (*Document Review Tool*) de la
2 DEQM. Les fabricants non européens et les organisations paneuropéennes disposent de
3 3 mois pour envoyer leurs commentaires au Secrétariat de la Pharmacopée Européenne via le
4 *HelpDesk*³ de la DEQM. Le Secrétariat de la Pharmacopée Européenne prépare un document
5 consolidé à partir de tous ces commentaires.

6 Cette synthèse des commentaires est ensuite examinée par le groupe 6B lors de la réunion
7 suivant la fin de la période de consultation.

8 Après l'étude des commentaires, si le texte publié pour consultation ne fait l'objet d'aucun
9 changement majeur et si aucune restriction ne lui est ajoutée, il est proposé pour adoption à la
10 session suivante de la Commission. En cas de changement majeur ou d'ajout de restrictions,
11 le texte est à nouveau publié dans *Pharmeuropa* pour enquête publique.

12 Si le texte est adopté, il est publié dans la Pharmacopée Européenne 6 mois après la session de
13 la Commission et entre en vigueur 6 mois plus tard. Si le texte n'est pas adopté, il est décidé
14 soit de le renvoyer au groupe, soit de ne publier aucune monographie spécifique pour le
15 produit considéré dans la Pharmacopée Européenne.

16 **3.4.2. Révision des monographies et des chapitres généraux**

17 La révision d'un texte peut être proposée par :

- 18 - le président de la Commission européenne de Pharmacopée,
- 19 - une délégation,
- 20 - le président du groupe 6B,
- 21 - le Secrétariat de la Pharmacopée Européenne, sur la base par exemple, d'informations
22 et de données fournies via le service d'assistance *Helpdesk*³ par un fabricant ou un
23 utilisateur.

24 La Commission européenne de Pharmacopée transmet les demandes de révision au groupe
25 d'experts concerné (voir le *Règlement intérieur de la Commission européenne de*
26 *Pharmacopée*⁴).

27 Une demande de révision doit être accompagnée d'une justification étayée par des données et
28 des documents.

29 Lors de la révision d'une monographie, il est tenu compte des critères atteints par les produits
30 sanguins déjà sur le marché.

31 Une fois la monographie révisée, elle est publiée dans *Pharmeuropa* pour enquête publique.
32 Toutes les parties concernées disposent de 3 mois pour transmettre leurs commentaires à leur
33 ANP qui centralise tous les commentaires d'un même pays. Les ANP ont ensuite 2 mois pour
34 communiquer l'ensemble des commentaires au Secrétariat de la DEQM via le DRT⁵ de la
35 DEQM. Les fabricants non européens et les organisations paneuropéennes disposent de
36 3 mois pour envoyer leurs commentaires au Secrétariat de la Pharmacopée Européenne via le
37 *HelpDesk*³ de la DEQM. Le Secrétariat de la Pharmacopée Européenne prépare un document
38 consolidé à partir de tous ces commentaires.

⁵ <http://drt.edqm.eu/>

1 Cette synthèse des commentaires est ensuite examinée par le groupe 6B lors de la réunion
2 suivant la fin de la période de consultation.

3 Après l'étude des commentaires, si le texte publié pour consultation ne fait l'objet d'aucun
4 changement majeur et si aucune restriction ne lui est ajoutée, il est proposé pour adoption à la
5 session suivante de la Commission. En cas de changement majeur ou d'ajout de restrictions,
6 le texte est à nouveau publié dans *Pharmeuropa* pour enquête publique.

7 Si le texte révisé est adopté, il est publié dans la Pharmacopée Européenne 6 mois après la
8 session de la Commission et entre en vigueur 6 mois plus tard. Si le texte n'est pas adopté, il
9 est décidé soit de le renvoyer au groupe pour complément d'étude/de révision, soit de laisser
10 le texte en l'état, sans le réviser.

11 **4. CONTENU DES MONOGRAPHIES**

12 **4.1. STRUCTURE ET CONTENU DES MONOGRAPHIES RELATIVES AUX PRODUITS DÉRIVÉS DU** 13 **PLASMA HUMAIN**

14 **4.1.1. Généralités**

15 Les exigences de la Pharmacopée relatives aux produits dérivés du plasma et les essais à
16 effectuer sont ceux décrits dans les monographies spécifiques correspondantes lorsqu'elles
17 existent.

18 Les dispositions des monographies de base, à savoir *Plasma humain pour*
19 *fractionnement (0853)*, *Immunoglobuline humaine normale (0338)* et *Immunoglobuline*
20 *humaine normale pour administration par voie intraveineuse (0918)* s'appliquent
21 respectivement à tous les produits de fractionnement, immunoglobulines humaines normales
22 spécifiques et immunoglobulines humaines normales spécifiques pour administration par voie
23 intraveineuse, y compris les produits pour lesquels il n'existe pas de monographie spécifique.
24 Les monographies de base constituent un complément et une extension des exigences figurant
25 dans les monographies de produits spécifiques. Les rédacteurs et les utilisateurs de
26 monographies spécifiques doivent bien connaître le contenu des monographies de base
27 concernées pour rédiger ou utiliser correctement les monographies spécifiques.

28 Les exigences énoncées dans les monographies de base ne sont généralement pas répétées
29 dans les monographies spécifiques. La monographie spécifique renvoie à la monographie de
30 base.

31 Les monographies spécifiques doivent être utilisées et appliquées en tenant compte des
32 explications, des conseils et des exigences figurant dans les documents susmentionnés,
33 notamment dans les monographies de base.

34 Il est supposé que les méthodes d'essai et de dosage utilisées en routine sont correctement
35 transférées et que leur conformité est contrôlée par les utilisateurs, conformément aux
36 procédures convenues, comme celles figurant dans le Guide technique pour l'élaboration des
37 monographies.

38 Les monographies sont régulièrement mises à jour pour être en conformité avec les lignes
39 directrices établies par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) sur les produits dérivés

1 du plasma⁶, comme les schémas communs de Résumé des Caractéristiques du Produit (« *Core*
2 *SPC* »).

3 **4.1.2. Sections des monographies**

4 Les différentes sections sont obligatoires, à l'exception des sections Conservation et pour
5 certains produits, Etiquetage.

6 Les déclarations données à titre d'information sont identifiables par leur contenu et le style
7 dans lequel elles sont rédigées. Voir aussi les *Prescriptions générales* (Edition en vigueur de
8 la Ph. Eur.).

9 DÉFINITION

10 Cette section définit le champ d'application de la monographie et son applicabilité aux
11 produits sur le marché. La composition du produit est brièvement indiquée.

12 Elle indique :

- 13 - l'état physique de la préparation (liquide ou cryodesséchée),
- 14 - la voie d'administration (pour les immunoglobulines),
- 15 - la source de la substance active (normalement : plasma humain pour fractionnement),
- 16 - le ou les composants protéiques (actifs) principaux,
- 17 - la description de la substance active (le cas échéant),
- 18 - les autres substances actives potentielles habituellement associées à la substance active
19 considérée,
- 20 - les éventuelles substances actives contaminantes (par exemple, IgA dans les
21 immunoglobulines ou facteurs de coagulation activés dans les préparations de facteur),
- 22 - d'autres ingrédients (héparines par exemple),
- 23 - si des excipients, des stabilisants et autres substances auxiliaires sont autorisées (des
24 exemples de ces substances peuvent être fournis),
- 25 - l'activité ou l'activité biologique spécifique, selon les cas,
- 26 - pour les immunoglobulines spécifiques, les exceptions et/ou ajouts par rapport aux
27 exigences relatives aux préparations d'immunoglobuline normale.

28 Les substances autorisées figurent dans la section Définition. Par défaut, si une substance ou
29 une catégorie de substances auxiliaires (excipients, stabilisants, autres ingrédients, etc.) n'est
30 pas mentionnée dans la section Définition, elle doit être considérée comme interdite. Les
31 substances interdites figurent dans la section Production.

32 La monographie représente la norme officielle pour tous les produits couverts par cette
33 définition.

⁶ <http://www.ema.europa.eu/htms/human/humanguidelines/biologicals.htm> et
<http://www.ema.europa.eu/htms/human/humanguidelines/efficacy.htm>

1 Dans le cas du développement d'un nouveau produit dérivé du plasma contenant une
2 substance active couverte par une monographie spécifique, mais d'un type nouveau qui
3 n'entre pas dans le champ d'application de la monographie existante, il peut être décidé de
4 réviser ladite monographie ou d'en élaborer une nouvelle. Si un produit est en dehors du
5 champ d'application d'une monographie spécifique, cette dernière ne lui est pas applicable.
6 Seules s'appliquent alors les monographies de base.

7 PRODUCTION

8 Cette section décrit les caractéristiques essentielles du processus de fabrication, la libération
9 des lots comprise, ainsi que les essais de développement/validation pouvant être effectués en
10 cours de production ou sur le lot final afin de fournir l'assurance que le produit est de qualité
11 « pharmacopée » (s'ils ne sont pas appliqués en routine sur chaque lot).

12 La section Production, qui s'adresse principalement aux fabricants, vise à fournir des conseils.
13 Excepté la monographie *Plasma humain pour fractionnement (0853)*, les monographies de la
14 Pharmacopée relatives à des produits dérivés du sang couvrent des produits préparés par lots à
15 l'échelle industrielle. Les préparations produites dans les banques de sang ou les centres de
16 transfusion (par exemple, les concentrés de globules rouges ou le plasma frais congelé) ne
17 sont pas couvertes par la Pharmacopée Européenne. Néanmoins, les principes décrits dans le
18 *Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins*
19 (édition en cours) en ce qui concerne la sélection des donneurs et la collecte de sang doivent
20 être pris en considération.

21 La section Production contient des détails utiles sur la méthode de production, notamment le
22 remplissage aseptique et la lyophilisation, le cas échéant. En outre, des phrases types sont
23 ajoutées pour veiller à ce que les étapes de production comprennent (liste non exhaustive,
24 seuls les cas généraux sont détaillés ci-dessous) :

- 25 - des procédures pour le maintien de l'intégrité fonctionnelle de la substance,
- 26 - des procédures visant à réduire à un minimum l'activation des facteurs de coagulation,
27 le cas échéant,
- 28 - des procédures visant à supprimer, inactiver et contrôler des agents infectieux,
- 29 - des procédures de validation de l'élimination de substances auxiliaires,
- 30 - des procédures de validation de la reproductibilité de lot à lot selon des critères qui ne
31 sont pas vérifiés sur le lot final,
- 32 - l'interdiction d'utiliser des agents antimicrobiens, des antibiotiques ou d'autres
33 substances (s'il y a lieu).

CARACTÈRES

34 Les indications figurant sous la rubrique Caractères ne sont pas à interpréter de manière
35 stricte, et ne constituent pas des exigences.

36 Cette section indique :

- 37 - l'état physique (liquide, poudre sèche, solide congelé),
- 38 - l'aspect du produit (par exemple, couleur, opalescence, viscosité),

1 IDENTIFICATION

2 Cette section décrit comment identifier le produit. Dans les monographies de produits dérivés
3 du plasma, la section Identification comprend en général une immunoélectrophorèse ou une
4 exigence de conformité à la limite précisée sous Dosage.

5 ESSAI

6 Les essais généraux comme les essais de teneur en eau, du pH, de solubilité, des pyrogènes ou
7 des endotoxines bactériennes et d'autres essais spécifiques le cas échéant, sont décrits et les
8 limites sont indiquées, sauf exception justifiée. Le produit doit être conforme à ces exigences
9 pendant toute sa durée de conservation. Les essais s'appliquent au lot final et doivent être
10 applicables pour des analyses de vérification, par un laboratoire officiel de contrôle, par
11 exemple. Les essais, limites comprises, doivent être validés et applicables à tous les produits
12 disponibles en Europe.

13 **Essai de pureté (les listes d'essais fournies sont données à titre d'exemples et ne sont pas**
14 **exhaustives).**

15 Les monographies relatives aux produits dérivés du plasma contiennent habituellement les
16 essais suivants :

- 17 - pH (2.2.3),
- 18 - Osmolalité (2.2.35) (limite inférieure uniquement),
- 19 - Solubilité,
- 20 - Eau (2.5.12 ou 2.5.32),
- 21 - Protéines totales (2.5.33),
- 22 - Composition de la fraction protéique,
- 23 - Distribution de taille moléculaire (2.2.30) (pour les polymères et agrégats).

24 En règle générale, les monographies pour les préparations de facteur de coagulation peuvent
25 contenir :

- 26 - un essai des facteurs de coagulation activés, et
- 27 - un essai de la teneur en héparine et/ou en thrombine.

28 Les monographies relatives à des préparations d'immunoglobuline normale contiennent
29 d'autres essais spécifiques à chaque classe :

- 30 - Teneur en IgA,
- 31 - Hémagglutinines anti-A et anti-B (2.6.20),
- 32 - Anticorps anti-D (2.6.26),
- 33 - Anticorps contre l'antigène de surface de l'hépatite B,
- 34 - Anticorps contre le virus de l'hépatite A.

1 Etant donné que d'autres impuretés/composants/contamination peuvent être cliniquement
2 pertinents dans certains produits sanguins, des essais supplémentaires peuvent être inclus :

- 3 - Activateur de prékallikréine,
- 4 - ADN du virus B19.

5 **Essais d'innocuité**

6 Les monographies contiennent généralement des essais de :

- 7 - Stérilité (2.6.1)
- 8 - Pyrogènes (2.6.8) et/ou Endotoxines bactériennes (2.6.14)

9 **Méthodes d'essai alternatives**

10 La Commission européenne de Pharmacopée a pour politique de régulièrement réviser les
11 essais sur animaux prescrits dans les monographies, en vue de les remplacer dans la mesure
12 du possible par des méthodes in vitro, conformément à la convention européenne sur
13 l'utilisation des animaux vertébrés à des fins expérimentales et à d'autres fins scientifiques
14 (Série des Traités Européens n° 123) et à la Directive européenne 86/609/CEE.

15 La politique actuelle du groupe 6B consiste à introduire, dans la mesure du possible, une
16 disposition indiquant l'utilisation d'une méthode in vitro comme alternative préférable à
17 l'essai des pyrogènes chez le lapin. Les 2 méthodes in vitro suivantes font l'objet d'un intérêt
18 particulier :

- 19 - l'essai des endotoxines bactériennes (2.6.14), et
- 20 - l'essai d'activation des monocytes (2.6.30).

21 Une ligne directrice⁷ sur le remplacement de l'essai des pyrogènes sur lapin par une méthode
22 alternative pour les médicaments dérivés du plasma a été élaborée par le Biologics Working
23 Party (BWP) du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA. Le but de ce
24 document est de souligner les points à aborder dans toute justification du recours à un essai
25 des endotoxines bactériennes comme alternative à l'essai des pyrogènes pour les médicaments
26 dérivés du sang et du plasma humain.

27 Le remplacement de l'essai des pyrogènes (2.6.8) par une méthode in vitro doit être fondé sur
28 des données historiques et une validation doit être effectuée.

29 **DOSAGE/ACTIVITÉ**

30 Un essai d'activité est inclus dans chaque monographie spécifique, mais il est parfois décrit
31 dans un chapitre distinct vers lequel renvoie la monographie spécifique.

32 L'activité d'un produit dérivé du plasma est exprimée en unités de masse par volume (par
33 exemple, g/mL ou g/récipient) ou en unités internationales par récipient ou par volume.

34 Les procédures de dosage peuvent être des immunodosages pour les préparations
35 d'immunoglobulines (décrits dans 2.7.1 et 2.7.13) ou des dosages colorimétriques développés

⁷ EMEA/CHMP/BWP/452081/2007

1 pour les déterminations de facteurs de coagulation (par exemple, 2.7.4). D'autres dosages
2 peuvent être développés et décrits au cas par cas.

3 Les limites appliquées dans le titrage d'activité sont généralement de 80-120 pour cent. Dans
4 certains dosages, où une plus grande précision peut normalement être atteinte, l'activité
5 devrait être de 90 à 110 pour cent de la valeur nominale.

6 Les limites de confiance du dosage sont essentielles pour exprimer la précision atteinte par le
7 dosage spécifique. Elles doivent normalement être de 80-125 pour cent de l'activité estimée si
8 des valeurs logarithmiques sont utilisées ou de 80-120 pour cent si une échelle linéaire est
9 utilisée.

10 Les termes « activité estimée » et « activité déclarée » doivent être entendus au sens des
11 définitions mentionnées dans le chapitre général 5.3. *Analyse statistique des résultats des*
12 *dosages et essais biologiques* de la Ph. Eur.

13 ***Méthodes de dosage alternatives***

14 Les déclarations d'ordre général ci-dessus sur l'utilisation de méthodes alternatives sont
15 également valables pour les dosages, qui impliquent l'utilisation d'animaux.

16 CONSERVATION

17 Cette section est donnée à titre indicatif. Elle donne des informations sur les conditions de
18 conservation (par exemple, protection contre la lumière, type de récipient en verre, sous vide
19 ou gaz inerte). Les conditions de conservation sont indiquées par le fabricant. Elles ont été
20 validées par des essais de stabilité qui ont démontré que le produit sera conforme pendant
21 toute sa période de validité. Sauf indication contraire dans une monographie spécifique, la
22 conservation des produits est supposée conforme aux spécifications de la monographie de
23 base.

ÉTIQUETAGE

24 Les exigences appropriées relatives aux informations figurant sur l'étiquette qui sont décrites
25 dans la monographie de base s'appliquent à tous les produits. Le cas échéant, des indications
26 supplémentaires peuvent être nécessaires pour un produit particulier. Ces indications figurent
27 alors dans la section Étiquetage de la monographie spécifique, en complément des exigences
28 des monographies de base.

29 Le statut de l'étiquetage est défini dans les *Prescriptions générales* : « *d'une manière*
30 *générale, l'étiquetage des médicaments est régi par des accords internationaux et des*
31 *règlements supranationaux ou nationaux. Les indications données sous Étiquetage ne*
32 *constituent donc pas une liste exhaustive et, par ailleurs, seules sont obligatoires, aux fins de*
33 *la Pharmacopée, les indications d'étiquetage nécessaires pour démontrer la conformité ou*
34 *non-conformité à la monographie. Toute autre information est donnée à titre de*
35 *recommandation. Lorsque le terme 'étiquette' est employé dans la Pharmacopée, les*
36 *indications peuvent figurer sur le récipient, l'emballage, une notice qui accompagne*
37 *l'emballage ou un certificat d'analyse qui accompagne le produit, selon la décision de*
38 *l'Autorité compétente* ».

1 Les instructions figurant sur l'étiquette sont déterminées au cas par cas. Le cas échéant,
2 l'étiquette donne des informations quant à la manière de reconstituer le produit avant de
3 l'utiliser ou des informations nécessaires à l'application de la monographie.

4 **4.2. MONOGRAPHIES NON COUVERTES PAR LE PRÉSENT GUIDE TECHNIQUE**

5 Le présent guide ne couvre que les monographies élaborées pour des produits dérivés du
6 plasma humain.

7 Les monographies portant sur des produits non dérivés du plasma, mais qui pourraient être
8 élaborées par le groupe 6B, ne sont pas couvertes par le présent Guide technique.

9 **5. RELATION ENTRE MONOGRAPHIES DE BASE ET MONOGRAPHIES** 10 **SPÉCIFIQUES**

11 La figure suivante illustre les analogies rédactionnelles entre les monographies de produits
12 dérivés du plasma. Cette représentation ne prend pas en considération la relation fonctionnelle
13 entre les produits.

MONOGRAPHIES DE PRODUITS DÉRIVÉS DU PLASMA HUMAIN

**Solutions
anticoagulantes et de
conservation du sang
humain (0209)**

Plasma humain pour fractionnement (0853)

**Plasma humain (mélange de) traité pour viro-inactivation
(1646)**

Immunoglobuline humaine normale (0338)

Immunoglobuline humaine anti-D (0557)
Immunoglobuline humaine de l'hépatite B (0722)
Immunoglobuline humaine de l'hépatite A (0769)
Immunoglobuline humaine de la varicelle (0724)
Immunoglobuline humaine rabique (0723)
Immunoglobuline humaine rubéoleuse (0617)
Immunoglobuline humaine tétanique (0398)
Immunoglobuline humaine rougeoleuse (0397)

**Immunoglobuline humaine normale pour administration
par voie intraveineuse (0918)**

Immunoglobuline humaine anti-D pour administration par voie
intraveineuse (1527)
Immunoglobuline humaine de la varicelle pour administration
par voie intraveineuse (1528)
Immunoglobuline humaine de l'hépatite B pour administration
par voie intraveineuse (1016)

Facteurs de coagulation humain

Facteur VII de coagulation humain (1224)
Facteur VIII de coagulation humain (0275)
Facteur IX de coagulation humain (1223)
Facteur XI de coagulation humain (1644)

Autres produits de fractionnement

Albumine humaine (solution d') (0255)
Fibrinogène humain (0024)
Colle-fibrine (nécessaire de) (0903)
Antithrombine III humaine (concentré d') (0878)
Complexe prothrombique humain (0554)
Facteur Willebrand humain (2298)
Inhibiteur d' α -1-protéinase humain (2387)