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

Direction Européenne de la
Qualité du Médicament & Soins de Santé

© 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

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

1. OBJECTIF DU GUIDE

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

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

2. STATUT ET PORTÉE DU GUIDE

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

3. INFORMATIONS GÉNÉRALES

3.1. EXIGENCES DE PHARMACOPÉE

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

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

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

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

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

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

3.2. MÉTHODES ALTERNATIVES

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

Utilisation d'animaux

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

3.3. CHAPITRES GÉNÉRAUX ET MONOGRAPHIES

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

Essais biologiques spécifiques aux produits dérivés du plasma :

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

Dosages biologiques spécifiques aux produits dérivés du plasma :

- Dosage du facteur VIII de coagulation humain (*2.7.4*),
- Essai de la fonction Fc de l'immunoglobuline (*2.7.9*),
- Dosage du facteur VII de coagulation humain (*2.7.10*),
- Dosage du facteur IX de coagulation humain (*2.7.11*),
- Dosage de l'héparine dans les facteurs de coagulation (*2.7.12*),
- Dosage de l'immunoglobuline humaine anti-D (*2.7.13*),
- Titrage de l'antithrombine III humaine (*2.7.17*),
- Dosage du facteur II de coagulation humain (*2.7.18*),
- Dosage du facteur X de coagulation humain (*2.7.19*),
- Dosage du facteur Willebrand humain (*2.7.21*),
- Dosage du facteur XI de coagulation humain (*2.7.22*),
- Dosage de l'inhibiteur de plasmine humain (*2.7.25*),
- Dosage de la protéine C humaine (*2.7.30*),
- Dosage de la protéine S humaine (*2.7.31*),
- Dosage de l'inhibiteur d'α-1-protéinase humain (*2.7.32*).

Essais supplémentaires qui ne se limitent pas aux produits sanguins :

- Stérilité (*2.6.1*),
- Pyrogènes (*2.6.8*),
- Endotoxines bactériennes (*2.6.14*),

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

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

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

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

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

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

- le président de la Commission européenne de Pharmacopée,

- une délégation,

- le président du groupe 6B,

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

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

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

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

Une fois la nouvelle monographie rédigée, elle est publiée dans *Pharmeuropa* pour enquête publique. Toutes les parties concernées disposent de 3 mois pour transmettre leurs commentaires à leur autorité nationale de pharmacopée (ANP) qui centralise tous les 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).

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

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

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

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

3.4.2. Révision des monographies et des chapitres généraux

La révision d'un texte peut être proposée par :

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

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

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

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

Une fois la monographie révisée, elle est publiée dans *Pharmeuropa* pour enquête publique. Toutes les parties concernées disposent de 3 mois pour transmettre leurs commentaires à leur ANP qui centralise tous les commentaires d'un même pays. Les ANP ont ensuite 2 mois pour communiquer l'ensemble des commentaires au Secrétariat de la DEQM via le DRT[5] de la DEQM. Les fabricants non européens et les organisations paneuropéennes disposent de 3 mois pour envoyer leurs commentaires au Secrétariat de la Pharmacopée Européenne via le *HelpDesk*[3] de la DEQM. Le Secrétariat de la Pharmacopée Européenne prépare un document consolidé à partir de tous ces commentaires.

[5] http://drt.edqm.eu/

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

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

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

4. CONTENU DES MONOGRAPHIES

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

4.1.1. Généralités

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

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

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

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

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

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

du plasma[6], comme les schémas communs de Résumé des Caractéristiques du Produit (« *Core SPC* »).

4.1.2. Sections des monographies

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

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

DÉFINITION

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

Elle indique :

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

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

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

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

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

PRODUCTION

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

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

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

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

CARACTÈRES

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

Cette section indique :

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

IDENTIFICATION

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

ESSAI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Activateur de prékallikréine,
- ADN du virus B19.

Essais d'innocuité

Les monographies contiennent généralement des essais de :

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

Méthodes d'essai alternatives

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

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

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

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

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

DOSAGE/ACTIVITÉ

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

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

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

[7] EMEA/CHMP/BWP/452081/2007

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

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

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

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

Méthodes de dosage alternatives

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

CONSERVATION

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

ÉTIQUETAGE

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

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

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

4.2. MONOGRAPHIES NON COUVERTES PAR LE PRÉSENT GUIDE TECHNIQUE

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

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

5. RELATION ENTRE MONOGRAPHIES DE BASE ET MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES

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

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)