Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé

COUNCIL OF EUROPE CONSEIL DE L'EUROPE

7 septembre 2011

MISE EN APPLICATION RAPIDE DE LA MONOGRAPHIE
IMMUNOGLOBULINE HUMAINE POUR ADMINISTRATION PAR VOIE INTRAVEINEUSE (0918)

Veuillez noter qu'une *version révisée de la monographie 0918 Immunoglobuline humaine pour administration par voie intraveineuse* sera publiée dans le supplément 7.5. Cette révision a été adoptée par le biais d'une procédure accélérée et sera mise en application le 1er Janvier 2012 (voir Résolution AP-CPH (11) 6 Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (CD-P-PH) (Accord Partiel)), soit la date de publication du supplément 7.5.
Durant cette procédure accélérée la section production a été révisée considérant le problème de Santé Publique associé à un cas d'augmentation du taux de complications thromboemboliques concernant une préparation d'immunoglobuline. Bien que la monographie actuelle prescrive déjà l'établissement d'un profil d'impuretés, il a été jugé nécessaire de la compléter avec un paragraphe portant sur l'identification et l'élimination des agents pro-coagulants, afin que ceux-ci soient spécifiquement pris en compte par les utilisateurs de la monographie. La section PRODUCTION révisée est désormais la suivante :

« PRODUCTION
La méthode de préparation comprend une ou plusieurs étapes dont la capacité à éliminer ou inactiver les agents infectieux connus a été démontrée. Si des substances sont utilisées à des fins d'inactivation virale, il doit être démontré que leurs résidus éventuels dans le produit fini n'ont pas d'effet indésirable sur les patients traités avec l'immunoglobuline.

Le procédé de préparation comprend également une ou plusieurs étapes dont la capacité à éliminer les agents thrombogènes a été démontrée. Une attention particulière est portée à l'identification des facteurs de coagulation activés et de leurs zymogènes, ainsi qu'aux étapes du procédé susceptibles d'entraîner leur activation. La présence d'autres agents pro-coagulants susceptibles d'être introduits via le procédé de production est également à considérer.
Il doit avoir été démontré, par des essais appropriés sur animaux et une évaluation lors des essais cliniques, que le produit est bien toléré lorsqu'il est administré par voie intraveineuse.

L'immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse est préparée à partir d'un mélange de plasma provenant d'au moins 1000 donneurs, selon une méthode dont il a été démontré qu'elle permet d'obtenir un produit qui :

- ne transmet pas d'infection,
- à une concentration en immunoglobuline de 50 g/L, contient au moins 2 anticorps (un antiviral et un antibactérien), pour lesquels il existe un étalon international ou une préparation de référence, présents à une concentration au moins 3 fois plus élevée que dans le mélange de plasma initial,
- présente une distribution définie en sous-classes d'immunoglobuline G,

- satisfait à l'essai de la fonction Fc de l'immunoglobuline (*2.7.9*),
- ne présente pas d'activité thrombogène (pro-coagulante).

L'immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse est préparée soit sous forme de solution stabilisée, soit sous forme cryodesséchée. Dans les 2 cas, la préparation est filtrée sur une membrane antibactérienne. Elle peut ensuite être cryodesséchée ; les récipients sont fermés sous vide ou sous gaz inerte. Aucun antibiotique n'est ajouté au plasma utilisé. Aucun conservateur antimicrobien n'est ajouté lors du fractionnement ou au stade de la solution vrac finale.
La stabilité de la préparation est démontrée par des essais appropriés effectués lors des études de développement. »

Une attention particulière est à apporter à la mention "ne présente pas d'activité thrombogène (pro-coagulante)" introduite par analogie à l'exigence qui figure déjà dans la monographie 0918 pour les agents infectieux, et qui est ainsi formulée :
"La méthode de préparation comprend une ou plusieurs étapes dont la capacité à éliminer ou inactiver les agents infectieux connus a été démontrée. Si des substances sont utilisées à des fins d'inactivation virale, il doit être démontré que, leurs résidus éventuels dans le produit fini n'ont pas d'effet indésirable sur les patients traités avec l'immunoglobuline [...] ne transmet pas d'infection".

Le caractère absolu de ce libellé et la façon dont il convient de le comprendre et l'interpréter a été discuté au sein de la Commission Européenne de Pharmacopée et le consensus suivant s'est dégagé :
Bien que, dans les deux cas, l'objectif visé soit l'absence (teneur zéro) d'agents infectieux/thrombogènes, il convient de tenir compte des limitations liées au processus de production, aux méthodes de détection et à ce que l'on considère comme un niveau sûr. Du point de vue scientifique, il est impossible d'apporter l'assurance absolue qu'aucune particule virale ne sera présente ou active dans l'intégralité des récipients contenant le produit, en raison des limitations inhérentes aux techniques utilisées. De même, des agents thrombogènes potentiels peuvent être présents sans que leur présence n'affecte le profil de sécurité du produit, ou être présents à des niveaux non détectables par les techniques actuelles. Par ailleurs, à ce jour, le seuil de sécurité acceptable pour les agents thrombogènes en cause est inconnu et, au niveau de la monographie, le choix d'exclure totalement leur présence a été fait en vertu du principe de précaution.

Le libellé proposé pour les agents thrombogènes prend en compte ces différents aspects.
Les fabricants doivent donc apporter des données suffisantes pour démontrer que leur produit peut être considéré comme sûr par l'Autorité compétente. Les évaluateurs doivent se fonder sur les données présentées par les fabricants pour statuer si la quantité d'agents thrombogènes dans le produit est acceptable du point de vue de sa sécurité, et que le fabricant est en mesure d'assurer la détection des dits agents à un niveau approprié.

En cas de présence d'agents thrombogènes dans le produit, il est du ressort de l'Autorité compétente de décider si la démonstration apportée par le fabricant pour le profil de sécurité du produit est suffisante et suffisamment documentée.

Il a également été décidé que la monographie, sous sa forme révisée, ne pouvait être qu'une étape provisoire en attendant que l'on puisse identifier et adopter un seuil de sécurité commun ainsi qu'une ou plusieurs méthodes harmonisées pour la détection des agents thrombogènes. Des travaux collaboratifs sont en cours dans ce domaine.

Par ailleurs, des modifications rédactionnelles mineures ont été effectuées dans la plupart des sections de la monographie à la lumière du Guide technique pour l'élaboration et l'utilisation des monographies de produits dérivés du plasma humain, récemment publié.