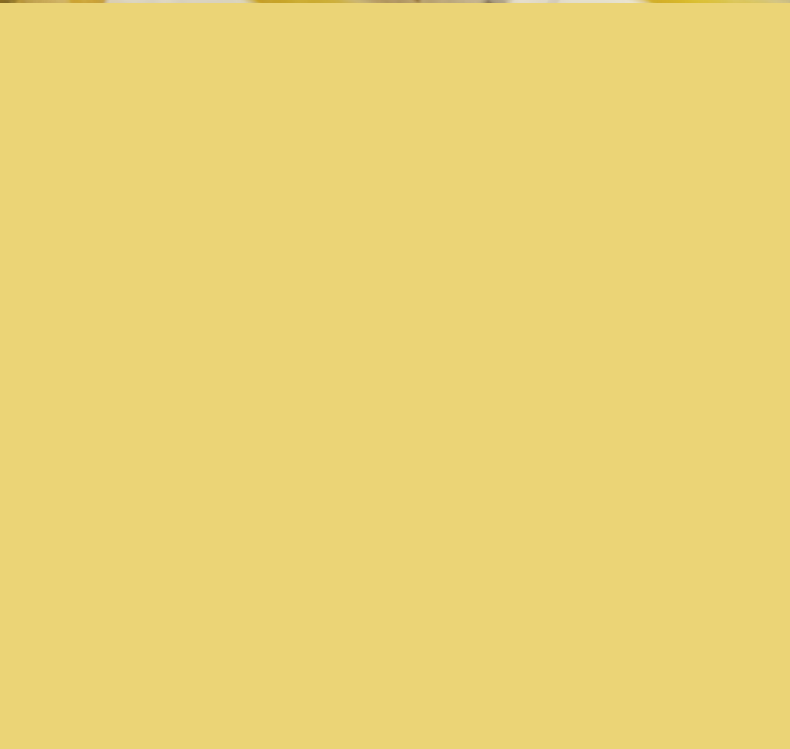




Guide technique pour L'ÉLABORATION ET L'UTILISATION DES MONOGRAPHIES RELATIVES AUX PRODUITS DÉRIVÉS DU PLASMA HUMAIN



Pharmacopée Européenne

EDQM
2015

Guide technique pour

**L'ÉLABORATION ET L'UTILISATION
DES MONOGRAPHIES ET CHAPITRES
GÉNÉRAUX RELATIFS AUX PRODUITS
DÉRIVÉS DU PLASMA HUMAIN**

Pharmacopée Européenne

2015

Version française

2015

La reproduction de ce fichier à des fins commerciales ou sa publication sur un site internet payant est strictement interdite.

En cas de réutilisation de ce fichier, totale ou partielle, il est demandé d'indiquer clairement la source et d'informer l'EDQM (publications.info@edqm.eu).

Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (EDQM)

Conseil de l'Europe

7, allée Kastner

CS 30026

F-67081 STRASBOURG

FRANCE

Image de couverture:

© EDQM - Conseil de l'Europe

Directeur de la Publication: **Dr S. Keitel**

Mise en page: **EDQM**

www.edqm.eu

© Conseil de l'Europe, 2015

**Guide technique
pour l'élaboration et l'utilisation
des monographies et chapitres généraux
relatifs aux produits dérivés du plasma humain**

Table des matières

1	OBJECTIFS DU GUIDE	3
2	STATUT ET PORTÉE DU GUIDE	3
3	GENERALITES	3
3.1	EXIGENCES DE PHARMACOPÉE.....	3
3.2	MÉTHODES ALTERNATIVES	4
3.3	MONOGRAPHIES ET CHAPITRES GÉNÉRAUX.....	5
3.4	ELABORATION ET MISE A JOUR DES MONOGRAPHIES ET CHAPITRES GÉNÉRAUX.....	6
3.4.1	Introduction d'une nouvelle monographie ou d'un nouveau chapitre général dans la Pharmacopée Européenne	6
3.4.2	Révision des monographies et des chapitres généraux concernant les produits dérivés du plasma	7
4	CONTENU DES MONOGRAPHIES	8
4.1	STRUCTURE ET CONTENU DES MONOGRAPHIES DE PRODUITS DÉRIVÉS DU PLASMA	8
4.1.1	Généralités.....	8
4.1.2	Sections des monographies	9
4.2	MONOGRAPHIES NON COUVERTES PAR LE GUIDE TECHNIQUE	14
5	RELATION ENTRE MONOGRAPHIES DE CLASSES ET MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES	14

1 OBJECTIFS DU GUIDE

Ce document vise à fournir des conseils aux rédacteurs (et contributeurs) et aux utilisateurs des monographies et chapitres généraux de la Pharmacopée Européenne relatifs aux médicaments dérivés du sang humain ou du plasma humain (ci-après désignés « produits dérivés du plasma »). Il concerne en particulier :

1. le Groupe d'Experts 6B (sang et produits du sang humains),
2. les autorités responsables des autorisations de mise sur le marché des produits dérivés du plasma,
3. les Laboratoires Officiels de Contrôle des Médicaments (OMCL),
4. les fabricants de produits dérivés du plasma,
5. les laboratoires d'analyse, publics et privés, travaillant pour l'une des entités précédemment citées,
6. le Secrétariat de la Pharmacopée Européenne et les autres services de la Direction européenne de la Qualité du Médicament & Soins de santé (EDQM).

2 STATUT ET PORTÉE DU GUIDE

Les monographies et chapitres généraux de la Pharmacopée Européenne établissent les normes officielles régissant la qualité des médicaments. Le présent guide fournit des informations sur l'élaboration et l'utilisation de ces normes mais n'a pas de statut officiel. En cas de doute ou de litige, le texte de la Pharmacopée Européenne fait seul autorité.

3 GENERALITES

3.1 EXIGENCES DE PHARMACOPÉE

L'interprétation des monographies et des chapitres généraux de la Pharmacopée Européenne est régie par les *Prescriptions générales*. Celles-ci doivent donc être connues de tous les utilisateurs de la Pharmacopée Européenne. Les principaux éléments pertinents pour les produits dérivés du plasma sont les suivants.

- **Sauf indication contraire, les monographies sont constituées d'exigences à caractère obligatoire** : « *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., 8^e Édition).
- Concernant la **démonstration de la conformité aux monographies**, les *Prescriptions générales* précisent que :
 - (1) « *Un article n'est de qualité « Pharmacopée » que s'il est conforme 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 » en se basant sur la conception du produit, ainsi que sur la stratégie de contrôle appliquée et*

les données obtenues, par exemple, à partir des études de validation du procédé de fabrication. »

- (2) « *Une approche renforcée du contrôle de la qualité pourra consister à utiliser des stratégies de contrôle analytique des procédés (ou PAT, pour Process Analytical Technology) et/ou de contrôle de la libération en temps réel (notamment la libération paramétrique) comme solutions alternatives aux seuls essais sur le produit final. La nécessité de satisfaire aux exigences de la Pharmacopée n'exclut donc pas la possibilité de recourir à des essais liés à la libération en temps réel dans certaines situations jugées appropriées par l'Autorité compétente* » (Ph. Eur., 8^e Édition).
- En ce qui concerne **l'utilisation de méthodes d'analyse 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 ces 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., 8^e Édition).

3.2 MÉTHODES ALTERNATIVES

Les méthodes d'essai prescrites dans les monographies et chapitres généraux sont les méthodes de référence sur lesquelles reposent les normes qualité. Comme indiqué précédemment sous 3.1. « Exigences de pharmacopée », des méthodes d'analyse alternatives peuvent être utilisées dans des cas appropriés. L'un des critères de choix des méthodes de pharmacopée est leur applicabilité à tous les produits concernés qui sont disponibles au moment où elles sont élaborées. Conformément aux *Prescriptions générales*, d'autres méthodes peuvent être utilisées s'il est démontré, par une validation, que la méthode alternative est au moins équivalente à la méthode officielle. Le fait que les méthodes de pharmacopée soient développées pour pouvoir être utilisées par des laboratoires divers, équipés de matériel standard, n'exclut pas l'utilisation de méthodes alternatives validées.

Les monographies et les chapitres généraux font l'objet de révisions périodiques pour être à jour de l'évolution des techniques analytiques ; cependant, d'une révision à l'autre, des méthodes nouvelles peuvent être utilisées comme méthodes alternatives si elles sont convenablement validées et sont autorisées par l'Autorité compétente.

Utilisation d'animaux à des fins scientifiques

Conformément aux dispositions de la *Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques* (1986)¹ et compte tenu de la Directive européenne 2010/63/UE², il convient de réaliser les essais décrits dans la Pharmacopée Européenne de façon à utiliser le plus petit nombre d'animaux permettant d'obtenir un résultat significatif, et à réduire autant que possible toute douleur, souffrance, détresse ou dommage durable infligé aux animaux. Des points limites précoces doivent être utilisés chaque fois que possible et pour tous les essais, même s'il n'en est pas fait mention

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 2010/63/UE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques.

dans la monographie spécifique considérée car ils ne sont mentionnés qu'à titre d'exemples, dans les cas où il est possible de fournir des indications pratiques.

Par ailleurs, comme le spécifient les *Prescriptions générales*, les fabricants peuvent, lorsqu'il s'agit d'établir la conformité de leur produit à la Pharmacopée Européenne, envisager la mise en place de systèmes permettant de surveiller la reproductibilité de la production. Si l'Autorité compétente donne son accord, le choix des essais réalisés pour évaluer la conformité à la Pharmacopée, dans le cas où une monographie prescrit des essais sur animaux, est effectué de manière à réduire autant que possible l'emploi d'animaux.

3.3 MONOGRAPHIES ET CHAPITRES GÉNÉRAUX

Les monographies de produits dérivés du plasma sont publiées dans la Pharmacopée Européenne selon l'ordre alphabétique de leurs titres.

Les chapitres généraux suivants, publiés dans la Pharmacopée Européenne sous les titres 2.6. *Méthodes Biologiques* et 2.7. *Titrages Biologiques*, sont applicables dès lors qu'ils sont cités en référence dans une monographie de produit dérivé du plasma :

Essais biologiques spécifiques des 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)
- Essai de la fonction Fc de l'immunoglobuline (2.7.9)

Titrages biologiques spécifiques des produits dérivés du plasma

- Dosage du facteur VIII de coagulation humain (2.7.4)
- 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 humaine (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 humaine (2.7.32)
- Dosage de l'inhibiteur de C1-estérase humaine (2.7.34)

Autres essais, non spécifiques des produits dérivés du plasma

- Stérilité (2.6.1)
- Pyrogènes (2.6.8)
- Endotoxines bactériennes (2.6.14)
- Essai d'activation des monocytes (2.6.30)
- 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*
- Essais sérologiques

3.4 ELABORATION ET MISE A JOUR DES MONOGRAPHIES ET CHAPITRES GÉNÉRAUX

3.4.1 Introduction d'une nouvelle monographie ou d'un nouveau chapitre général dans la Pharmacopée Européenne

L'addition de nouveaux textes (monographies ou chapitres généraux) au programme de travail de la Commission européenne de Pharmacopée (« la Commission ») peut être proposée par :

- le Président de la Commission,
- une délégation auprès de la Commission,
- le Président du Groupe d'Experts 6B,
- le Secrétariat de la Pharmacopée Européenne, sur la base par exemple d'informations et de données fournies via le *Helpdesk*³ par un fabricant ou un utilisateur de la Pharmacopée Européenne.

La décision d'accepter ou de refuser la proposition d'élaborer un nouveau texte (monographie/chapitre général) est prise par la Commission. Si la proposition est acceptée, l'élaboration du texte est inscrite au programme de travail du Groupe (voir *Règlement intérieur de la Commission européenne de Pharmacopée*⁴).

Pour de nombreuses classes de substances actives ou de médicaments, il est habituel (mais non systématique) de n'introduire dans la Pharmacopée Européenne une monographie / chapitre général que lorsqu'il existe plusieurs producteurs. Cette restriction n'est cependant pas toujours appliquée, car il peut apparaître nécessaire de disposer d'une norme officielle même s'il n'existe qu'un seul producteur d'une substance active ou d'un médicament.

Les spécifications des produits déjà présents sur le marché sont prises en considération lors de l'élaboration de nouveaux textes (monographies ou chapitres généraux). Par conséquent, si l'on dispose d'informations suffisantes pour démontrer qu'un produit est de qualité « pharmacopée », il ne sera pas nécessaire de le tester à nouveau pour démontrer sa conformité

³ www.edqm.eu/hd

⁴ Règlement Intérieur de la Commission Européenne de Pharmacopée. PA/PH/SG (11) 53 DEF. Conseil de l'Europe, Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (2011)

aux exigences de pharmacopée lorsque la monographie ou le chapitre général seront finalisés et publiés.

Une fois le nouveau texte (monographie ou chapitre général) rédigé, il est publié dans *Pharmeuropa* pour enquête publique.

Les différentes parties intéressées disposent alors de 3 mois pour transmettre leurs commentaires à leur Autorité nationale de Pharmacopée (ANP) ; les ANP centralisent tous les commentaires de leurs pays respectifs, les compilent et les transmettent dans les 2 mois au Secrétariat de la Pharmacopée Européenne, en utilisant le DRT (*Document Review Tool*)⁵.

Les fabricants non européens et les organisations paneuropéennes peuvent envoyer des commentaires au Secrétariat de la Pharmacopée Européenne via le *HelpDesk*⁶ ; ils disposent pour ce faire de 3 mois à compter de la publication du texte dans *Pharmeuropa*.

Le Secrétariat prépare une compilation de tous les commentaires reçus, et le Groupe d'Experts 6B les examine au terme de la période de consultation.

Si, après l'examen des commentaires sur la monographie ou le chapitre général, il n'est pas apporté de changement majeur par rapport à la version publiée dans *Pharmeuropa* pour consultation, le texte est proposé pour adoption à la session suivante de la Commission ; si un ou plusieurs changements majeurs sont apportés au texte, il est republié dans *Pharmeuropa* pour enquête publique.

Un texte (monographie ou chapitre général) adopté lors d'une session de la Commission est publié dans la Pharmacopée Européenne 6 mois après la date de cette session et entre en vigueur 6 mois plus tard. La Commission peut décider de ne pas adopter un texte et soit de le renvoyer au Groupe d'Experts concerné pour poursuite des travaux, soit de ne pas publier dans la Pharmacopée Européenne de monographie / chapitre général couvrant le produit / la méthode en question.

3.4.2 Révision des monographies et des chapitres généraux concernant les produits dérivés du plasma

La révision de textes peut être proposée par :

- le Président de la Commission,
- une délégation auprès de la Commission,
- le Président du Groupe d'Experts 6B,
- le Secrétariat de la Pharmacopée Européenne, sur la base par exemple d'informations et de données fournies via le *Helpdesk*⁷ par un fabricant ou un utilisateur de la Pharmacopée Européenne.

La Commission transmet les demandes de révision au Groupe d'Experts concerné (voir *Règlement intérieur de la Commission européenne de Pharmacopée*⁸).

⁵ <http://drt.edqm.eu/>

⁶ www.edqm.eu/hd

⁷ www.edqm.eu/hd

⁸ Règlement Intérieur de la Commission Européenne de Pharmacopée. PA/PH/SG (11) 53 DEF. Conseil de l'Europe, Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (2011)

Toute demande de révision doit être accompagnée d'une justification, étayée par des données et informations pertinentes.

Les spécifications des produits déjà présents sur le marché sont prises en considération lors de la révision des textes.

Une fois le texte (monographie ou chapitre général) révisé, il est publié dans *Pharmeuropa* pour enquête publique. Les différentes parties intéressées disposent alors de 3 mois pour transmettre leurs commentaires à leur ANP ; les ANP centralisent tous les commentaires de leurs pays respectifs, les compilent et les transmettent dans les 2 mois au Secrétariat de la Pharmacopée Européenne, en utilisant le DRT (*Document Review Tool*)⁹.

Les fabricants non européens et les organisations paneuropéennes peuvent envoyer des commentaires au Secrétariat de la Pharmacopée Européenne via le *HelpDesk*¹⁰ ; ils disposent pour ce faire de 3 mois à compter de la publication du texte dans *Pharmeuropa*.

Le Secrétariat prépare une compilation de tous les commentaires reçus, et le Groupe d'Experts 6B les examine au terme de la période de consultation.

Si, après l'examen des commentaires sur la monographie ou le chapitre général, il n'est pas apporté de changement majeur par rapport à la version publiée dans *Pharmeuropa* pour consultation, le texte est proposé pour adoption à la session suivante de la Commission ; si un ou plusieurs changements majeurs sont apportés au texte, il est republié dans *Pharmeuropa* pour enquête publique.

Un texte révisé (monographie ou chapitre général) adopté lors d'une session de la Commission est publié dans la Pharmacopée Européenne 6 mois après la date de cette session et entre en vigueur 6 mois plus tard. La Commission peut décider de ne pas adopter le projet de texte révisé et de le renvoyer au Groupe pour poursuite des travaux, ou alors de conserver le texte publié dans la Pharmacopée Européenne.

4 CONTENU DES MONOGRAPHIES

4.1 STRUCTURE ET CONTENU DES MONOGRAPHIES DE PRODUITS DÉRIVÉS DU PLASMA

4.1.1 Généralités

Les exigences de pharmacopée et les essais à réaliser pour les produits dérivés du plasma sont ceux décrits dans la monographie spécifique correspondante, lorsqu'elle existe.

Les dispositions des monographies couvrant des classes de produits s'appliquent à tous les produits qui relèvent de ces classes, même s'ils ne font pas l'objet d'une monographie spécifique.

Ces « monographies de classe » sont les suivantes :

- *Plasma humain pour fractionnement (0853)*,
- *Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intramusculaire (0338)*,
- *Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie sous-cutanée (2788)*,

⁹ <http://drt.edqm.eu/>

¹⁰ www.edqm.eu/hd

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

Elles contiennent des exigences essentielles qui complètent et élargissent les exigences figurant dans les monographies relatives à des substances ou produits spécifiques. Pour pouvoir élaborer/utiliser correctement les monographies spécifiques, les auteurs/utilisateurs doivent être familiarisés avec le contenu des monographies de classe.

Les exigences contenues dans les monographies de classe ne sont généralement pas répétées dans les monographies spécifiques ; celles-ci renvoient à la monographie de classe.

Les monographies spécifiques doivent être utilisées et appliquées en tenant compte des explications, indications et exigences contenues dans les *Prescriptions générales* de la Pharmacopée Européenne, dans les monographies générales et dans les monographies de classe mentionnées ci-dessus.

Le transfert et le contrôle de conformité des méthodes d'essai et de dosage utilisées en routine sont supposés être convenablement réalisés par les utilisateurs, conformément à des procédures reconnues telles que celles décrites dans le *Guide technique pour l'élaboration des monographies de la Pharmacopée Européenne*.

Les monographies sont régulièrement révisées pour mise en conformité avec les lignes directrices établies par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) sur les produits dérivés du plasma¹¹, par exemple la partie commune du Résumé des Caractéristiques du Produit.

4.1.2 Sections des monographies

Toutes les sections des monographies sont d'application obligatoire, à l'exception de la section CONSERVATION et, pour certaines substances ou produits, de la section ETIQUETAGE.

Les mentions ayant valeur informative sont identifiées comme telles par leur contenu et leur présentation (voir également *Prescriptions générales*, Ph. Eur. 8^e Edition).

DÉFINITION

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

Elle contient des indications sur :

- 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,

¹¹

http://www.ema.europa.eu:80/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000082.jsp&mid=WC0b01ac0580027547 et
http://www.ema.europa.eu:80/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000388.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec8

- les éventuelles substances actives contaminantes (par exemple, IgA dans les immunoglobulines ou facteurs de coagulation activés dans les préparations de facteurs de coagulation),
- les autres ingrédients (héparines par exemple),
- l'activité ou l'activité biologique spécifique, selon le cas,
- pour les immunoglobulines spécifiques : les exceptions et/ou ajouts par rapport aux exigences générales relatives aux préparations d'immunoglobuline pour administration par voie intramusculaire, sous-cutanée ou intraveineuse.

Les substances autorisées figurent dans la section DEFINITION. Par défaut, si une substance ou une classe de substances auxiliaires (excipients, stabilisants ou autres ingrédients) n'est pas mentionnée dans la section DEFINITION, son utilisation est interdite. Les substances interdites figurent dans la section PRODUCTION.

La monographie constitue la norme officielle pour tous les produits couverts par la DEFINITION.

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 la monographie ou d'en élaborer une nouvelle. Si un produit n'est pas couvert par le champ d'application d'une monographie spécifique, cette dernière ne lui est pas applicable ; seules s'appliquent alors les monographies de classe.

PRODUCTION

La section PRODUCTION décrit des caractéristiques essentielles du processus de fabrication, jusqu'à et y compris la libération des lots, 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 » (lorsqu'ils ne sont pas appliqués en routine sur chaque lot).

Elle s'adresse principalement aux fabricants. A l'exception de la monographie *Plasma humain pour fractionnement (0853)*, les monographies de la Pharmacopée Européenne relatives à des produits dérivés du plasma couvrent des substances ou produits préparés par lots à l'échelle industrielle. Les préparations produites dans les banques du sang ou les établissements 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 pour la sélection des donneurs et la collecte de sang dans le *Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins*¹² publié par l'EDQM sont à prendre en considération.

La section PRODUCTION contient des détails appropriés sur la méthode de production, notamment le remplissage aseptique et la lyophilisation, le cas échéant. Elle contient également des phrases types dont l'objectif est d'assurer la réalisation de certaines procédures dans le cadre de la production (la liste suivante n'est pas limitative et ne concerne que les cas généraux) :

- procédures visant à préserver l'intégrité fonctionnelle de la substance,

¹² <https://www.edqm.eu/fr/Guides-transfusion-transplantation-DEQM-1608.html>

- procédures visant à réduire autant que possible l'activation des facteurs de coagulation, le cas échéant,
- procédures visant à supprimer, inactiver et contrôler des agents infectieux,
- procédures de validation de l'élimination des substances auxiliaires,
- procédures de validation de la reproductibilité de lot à lot qui ne font pas l'objet de vérifications sur le lot final,
- interdiction d'utiliser des agents antimicrobiens, des antibiotiques ou d'autres substances (s'il y a lieu).

CARACTÈRES

Les indications figurant dans la section CARACTERES ne sont pas à interpréter de manière stricte et ne constituent pas des exigences.

Cette section indique :

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

IDENTIFICATION

La section IDENTIFICATION section décrit des méthodes permettant d'identifier le produit. Dans les monographies de produits dérivés du plasma, elle comprend en général une identification par immunoélectrophorèse ou par référence au résultat du Dosage.

ESSAI

La section ESSAI décrit des essais généraux (teneur en eau, pH, solubilité, endotoxines bactériennes) et le cas échéant des essais spécifiques, avec indication de limites 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 exemple par un laboratoire officiel de contrôle des médicaments. Les essais, limites comprises, sont validés et applicables à tous les produits disponibles en Europe.

Essais de pureté (la liste n'est pas exhaustive, et les essais cités sont des exemples)

Les monographies de produits dérivés du plasma contiennent typiquement 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).

Les monographies de préparations de facteurs de coagulation contiennent typiquement :

- un essai du facteur de coagulation activé,

— un essai de teneur en héparine et/ou en thrombine.

Les monographies de préparations d'immunoglobuline normale contiennent en outre des essais spécifiques des différentes classes de produits :

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

Comme d'autres impuretés/composants/contaminants peuvent avoir une importance clinique pour certains produits sanguins, des essais supplémentaires peuvent être inclus :

- Activateur de prékallikréine,
- ADN du virus B19.

Essais d'innocuité

Les monographies contiennent typiquement les essais suivants :

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

Méthodes d'essai alternatives

La Commission s'est fixé pour politique de réexaminer régulièrement les essais sur animaux prescrits dans les monographies, en vue de les remplacer autant que possible par des méthodes *in vitro*, conformément aux prescriptions de la *Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques* et compte tenu de la Directive européenne 2010/63/UE.

La politique actuelle du Groupe d'Experts 6B consiste à mentionner dans les monographies, dans la mesure du possible, la réalisation d'un essai *in vitro* comme alternative à utiliser de préférence à l'essai des pyrogènes sur lapin. Les 2 méthodes *in vitro* suivantes sont en particulier à considérer :

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

Une ligne directrice¹³ 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 *Biological 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 considérer lorsqu'il s'agit de justifier le 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 faire l'objet d'une validation.

¹³ EMEA/CHMP/BWP/452081/07

DOSAGE/ACTIVITÉ

Un essai d'activité figure dans chaque monographie spécifique, mais il est parfois décrit dans un chapitre séparé, auquel renvoie alors la monographie spécifique.

L'activité d'un produit dérivé du plasma s'exprime soit en unités de masse par unité de volume ou par récipient (par exemple g/mL ou g/récipient), soit en Unités Internationales par récipient ou par unité de volume. Les procédures spécifiées peuvent être des immunodosages (2.7.1 et 2.7.13) pour les préparations d'immunoglobulines ou des dosages colorimétriques développés pour les facteurs de coagulation (2.7.4 par exemple). D'autres dosages peuvent être développés et décrits au cas par cas.

Dans un titrage d'activité, la limite spécifiée est typiquement de 80-120 pour cent de l'activité déclarée. Dans certains titrages, où une plus grande précision peut normalement être atteinte, elle est de 90-110 pour cent de l'activité déclarée.

Les limites de confiance du dosage sont essentielles pour exprimer la précision atteinte dans un dosage spécifique. Elles sont normalement 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 défini dans le chapitre général 5.3. *Analyse statistique des résultats des dosages et essais biologiques* de la Pharmacopée Européenne.

Méthodes de dosage alternatives

Les indications d'ordre général données plus haut sur l'utilisation de méthodes alternatives valent également pour les dosages impliquant l'utilisation d'animaux.

CONSERVATION

La section CONSERVATION a valeur indicative. Elle donne des informations sur les conditions de conservation (par exemple, à l'abri de la lumière, dans un certain type de récipient de verre, sous vide ou sous gaz inerte). Les conditions de conservation sont indiquées par le fabricant. Elles sont validées par des essais de stabilité qui montrent que le produit sera conforme pendant toute la période de validité. Sauf indication contraire dans une monographie spécifique, le mode de conservation des produits est supposé être conforme aux spécifications de la monographie de classe correspondante.

ÉTIQUETAGE

Les exigences d'étiquetage spécifiées dans une monographie de classe s'appliquent à toutes les substances ou produits relevant de cette classe. Dans certains cas, des informations supplémentaires peuvent être requises pour un produit particulier. Les exigences correspondantes figurent alors dans la section ÉTIQUETAGE de la monographie spécifique et viennent en complément des exigences déjà spécifiées dans la monographie de classe.

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 sur la manière de reconstituer le produit avant de l'utiliser, et/ou des informations nécessaires à l'application de la monographie.

4.2 MONOGRAPHIES NON COUVERTES PAR LE GUIDE TECHNIQUE

Le présent Guide technique couvre exclusivement les monographies élaborées pour des produits dérivés du plasma.

Il ne s'applique pas aux autres monographies, portant sur des produits non dérivés du plasma, qui pourraient être élaborées par le Groupe d'Experts 6B.

5 RELATION ENTRE MONOGRAPHIES DE CLASSES ET MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES

La figure qui suit montre la classification des monographies de produits dérivés du plasma, sous l'angle de l'élaboration des monographies correspondantes. Cette classification ne prend pas en considération la relation fonctionnelle entre ces produits.

MONOGRAPHIES DE PRODUITS DÉRIVÉS DU PLASMA

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 pour administration par voie intramusculaire (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 sous-cutanée (2788)

Immunoglobuline humaine de l'hépatite B (0722)

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 humains

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

Solution d'albumine humaine (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)
Inhibiteur de C1-estérase humain (2818)

www.edqm.eu

Le Conseil de l'Europe est la principale organisation de défense des droits de l'homme du continent. Sur ses 47 États membres, 28 sont aussi membres de l'Union européenne. La Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (EDQM) est une direction du Conseil de l'Europe qui a pour mission de contribuer au droit essentiel des êtres humains d'avoir accès à des médicaments et des soins de santé de bonne qualité, ainsi que de promouvoir et de protéger la santé publique.