



COMMISSION EUROPEENNE

DIRECTION GÉNÉRALE ENTREPRISES

Produits pharmaceutiques et cosmétiques

Bruxelles, le 31 mars 2000

ENTR/III/5717/99-en

g:\common\legal-legislation\75-319 nd81-851\91-356\eutradexvol4\blood\Jan 2000

Groupe de travail "Contrôle des médicaments et inspections"

Révision de l'annexe 14 du Guide communautaire des bonnes pratiques de fabrication

Titre: Fabrication des médicaments dérivés du sang ou du plasma humains

Première discussion au sein du groupe de rédaction	octobre 1996
Deuxième discussion au sein du groupe de rédaction	Janvier 1998
Comité pharmaceutique (pour information)	16 mars 1998
Adoption par le groupe de travail Contrôle des médicaments et inspections, et diffusion pour consultation	20 mars 1998
Diffusion pour consultation	29 mai 1998
Date limite pour la transmission des observations	31 août 1998
Nouvelle discussion au sein du groupe de rédaction	21 janvier 1999
Observations du groupe de travail Biotechnologie	août 1999
Nouvelle discussion au sein du groupe de rédaction	décembre 1999
Adoption lors de la réunion ad hoc des services d'inspection des BPF	11 février 2000
Comité pharmaceutique (pour information)	22-23 mars 2000
Date d'entrée en vigueur	1 ^{er} septembre 2000

Fabrication des médicaments¹ dérivés du sang ou du plasma humains

Principe

En vertu de la directive 75/318/CEE², les matières premières des médicaments biologiques dérivés du sang ou du plasma humains comprennent les matières de départ telles que cellules ou liquides d'origine biologique, y compris le sang ou le plasma. Les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains ont des caractéristiques particulières qui tiennent à la nature biologique de la matière de départ. Par exemple, des agents infectieux et particulièrement des virus peuvent contaminer la matière de départ. La sécurité de ces produits repose donc sur le contrôle des matières de départ et de leur origine, ainsi que sur les procédures ultérieures de fabrication, notamment d'élimination et d'inactivation des virus.

Sauf indication contraire, les chapitres généraux du guide des bonnes pratiques de fabrication (BPF) s'appliquent aux médicaments dérivés du sang ou du plasma humains. Certaines des annexes s'y appliquent également, notamment celles concernant la fabrication des médicaments stériles, l'utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments, la fabrication des médicaments biologiques et les systèmes informatisés.

Dans la mesure où toutes les étapes de la fabrication, y compris la collecte du sang ou du plasma, influent sur la qualité des produits finis, il importe que toutes les opérations soient réalisées suivant un système adéquat d'assurance de la qualité et conformément aux bonnes pratiques de fabrication en vigueur.

Aux termes de la directive 89/381/CEE, les mesures nécessaires sont prises pour éviter la transmission de maladies infectieuses, et les dispositions et normes des monographies de la pharmacopée européenne concernant le plasma destiné au fractionnement et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains sont applicables. Ces mesures comprennent la recommandation du Conseil du 29 juin 1998 concernant l'admissibilité des donneurs de sang et de plasma et le dépistage pratiqué sur les dons de sang dans la Communauté européenne³ (98/463/CE), les recommandations du Conseil de l'Europe (voir "Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins", Council of Europe Press) et de l'Organisation mondiale de la santé (voir rapport du comité d'experts de l'OMS sur la normalisation biologique, série de rapports techniques de l'OMS n° 840, 1994).

La présente annexe doit également être interprétée à la lumière des notes explicatives adoptées par le CSP, notamment celles intitulées "Note explicative relative aux

¹ Directive 89/381/CEE du Conseil du 14 juin 1989 élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, et prévoyant des dispositions spéciales pour les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains (JO L 181 du 28.6.1989).

² Directive 75/318/CEE du Conseil du 20 mai 1975 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments (JO L 147 du 9.6.1975, p. 1), modifiée en dernier lieu par la directive 93/39/CEE (JO L 214 du 24.8.1993, p. 22).

³ JO L 203 du 21.7.1998, p. 14.

médicaments dérivés du plasma (CPMP/BWP/269/95 rev.2)”, “Études de validation : conception, apport et interprétation des études de validation des méthodes d'inactivation et d'élimination des virus” (Volume 3A de la série “La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne”) et “Contribution à la partie II du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché - contrôle des matières premières destinées à la fabrication de dérivés sanguins”(III/5272/94).

Ces documents sont régulièrement révisés, et les références doivent renvoyer aux dernières versions qui correspondent aux orientations en vigueur.

Les dispositions de la présente annexe s'appliquent aux médicaments dérivés du sang et du plasma humains. Elles ne s'appliquent pas aux composants sanguins utilisés en transfusion, puisque pour le moment ces produits ne sont pas couverts par des directives communautaires. Cependant, un grand nombre de ces dispositions pourraient s'appliquer à de tels composants et les autorités compétentes pourraient en exiger le respect.

Glossaire

Sang : Sang total prélevé chez un même donneur et traité soit pour la transfusion, soit pour la fabrication d'autres produits.

Composants sanguins : Composants du sang utilisés à des fins thérapeutiques (globules rouges, globules blancs, plasma, plaquettes), pouvant être obtenus par centrifugation, filtration et congélation suivant la méthodologie classique des banques de sang.

Médicaments dérivés du sang ou du plasma : Même signification que dans la directive 89/381/CEE

Gestion de la qualité

1. L'assurance de qualité doit couvrir toutes les étapes qui aboutissent au produit fini, depuis la collecte (y compris la sélection des donneurs, les poches à sang, les solutions anticoagulantes et les kits de tests) jusqu'au stockage, au transport, au traitement, au contrôle de la qualité et à la livraison du produit fini, le tout conformément aux textes cités dans la rubrique "Principe", au début de la présente annexe.
2. Le sang ou le plasma utilisés comme matières de départ pour la fabrication de médicaments doivent être collectés dans des centres de collecte et testés dans des laboratoires soumis à inspection et agréés par une autorités compétente.
3. Les procédures visant à déterminer l'admissibilité des donneurs de sang et de plasma utilisés comme matières de départ pour la fabrication de médicaments doivent être décrites par le centre de collecte et consignées, avec les résultats des tests pratiqués sur les dons, dans des documents auxquels le fabricant du médicament doit avoir accès.
4. Le contrôle de la qualité des médicaments dérivés du sang ou du plasma humains doit être réalisé de manière que tout écart par rapport aux spécifications de qualité puisse être détecté.

5. Les médicaments dérivés de sang ou de plasma humains non utilisés qui ont fait l'objet d'un retour ne doivent normalement pas être remis sur le marché (voir également point 5.65 du guide des BPF).

Locaux et matériel

6. Les locaux utilisés pour la collecte du sang ou du plasma doivent être de dimensions appropriées et être construits et situés de manière à faciliter leur utilisation, leur nettoyage et leur entretien. La collecte, le traitement et la réalisation des tests sur le sang et le plasma ne doivent pas être effectués au même endroit. Des espaces appropriés doivent être prévus pour que les entretiens avec les donneurs puissent se dérouler en privé.
7. Le matériel utilisé pour la fabrication, la collecte et les tests doit être conçu, qualifié et entretenu de manière à convenir à l'usage prévu, et ne doit présenter aucun danger. Un entretien et un étalonnage régulier doivent être réalisés et faire l'objet d'un rapport conformément aux procédures établies.
8. La préparation des médicaments dérivés du plasma fait appel à des méthodes d'élimination ou d'inactivation des virus, et des mesures doivent être prises pour éviter une contamination croisée entre produits traités et produits non traités; les locaux et le matériel utilisés pour les produits traités doivent être spécifiques et distincts de ceux utilisés pour les produits non traités.

Collecte de sang et de plasma

9. Un contrat type doit être établi entre le fabricant du médicament dérivé du sang ou du plasma humains et l'établissement ou organisme chargé de la collecte du sang ou du plasma. Des renseignements sur le contenu de ce contrat type figurent dans le document "Contribution à la partie II du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché ; contrôle des matières premières pour la production de dérivés sanguins"(III/5272/94).
10. Chaque donneur doit être clairement identifié lors de son accueil, puis de nouveau avant le prélèvement; voir également la recommandation du Conseil du 29 juin 1998 sur l'admissibilité des donneurs de sang et de plasma et le dépistage pratiqué sur les dons de sang dans la Communauté européenne⁴ (98/463/CE).
11. La méthode utilisée pour désinfecter la peau du donneur doit être clairement définie et son efficacité doit être démontrée. Il convient ensuite de veiller à l'application de cette méthode.
12. Les étiquettes portant les numéros de dons doivent être revérifiées indépendamment pour s'assurer que le même numéro figure sur les poches de sang, sur les tubes d'échantillons et sur le dossier du donneur.
13. Les poches à sang et les systèmes de plasmaphérèse doivent être examinés pour vérifier l'absence d'altération ou de contamination avant d'être utilisés pour la collecte du sang ou du plasma. Afin de garantir la traçabilité, il y a lieu de relever le numéro de lot des poches à sang et des systèmes de plasmaphérèse.

⁴ JO L 203 du 21.7.1998 p. 14.

Tracabilité et mesures post-collecte

14. La confidentialité doit être garantie, mais il doit exister un système permettant de suivre le cheminement de chaque don, à partir du donneur, d'une part, et à partir du produit fini et permettant l'identification du destinataire (établissement hospitalier ou professionnel de santé), d'autre part. En règle générale, l'identification du receveur incombe au destinataire.
15. Mesures intervenant après la collecte : une procédure opératoire standard doit être mise en place pour décrire le système d'information mutuelle mis en place entre le centre de collecte du sang/plasma et le site de fabrication/fractionnement, afin que ceux-ci puissent s'informer mutuellement au cas où, après un don :
 - il s'avère que le donneur ne répondait pas aux critères de santé requis pour les donneurs;
 - un des tests de marqueurs viraux s'avère positif, alors qu'ils étaient tous négatifs lors d'un précédent don du même donneur;
 - Il apparaît que la recherche des marqueurs viraux n'a pas été effectuée conformément aux procédures agréées;
 - Le donneur a contracté une maladie infectieuse due à un agent potentiellement transmissible par des produits dérivés du plasma (VHB, VHC, VHA et autres virus des hépatites non-A non-B non-C, VIH 1 et 2 et autres agents en fonction de l'évolution des connaissances) ;
 - Le donneur contracte la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ ou vMCJ);
 - Le receveur de sang ou d'un composant sanguin contracte, à la suite d'une transfusion/perfusion, une infection qui met en cause le donneur ou dont on peut retrouver l'origine en remontant jusqu'au donneur.

Les procédures à suivre dans les cas susmentionnés doivent être décrites dans la procédure opératoire standard. La recherche rétrospective doit porter au moins sur les dons effectués au cours des six mois précédant le dernier don négatif. Lorsqu'un des cas susmentionnés se présente, il devrait toujours y avoir réévaluation de la documentation relative au lot. L'opportunité d'un retrait du lot concerné doit être étudiée avec soin en tenant compte de critères tels que l'agent infectieux impliqué, la taille du mélange, l'intervalle de temps entre le don et la séroconversion, la nature du produit et sa méthode de fabrication. S'il apparaît qu'un don ayant servi à constituer un mélange de plasma était en fait infecté par le VIH ou le virus de l'hépatite A, B ou C, les autorités compétentes chargées de l'autorisation du médicament doivent en être averties, et l'entreprise doit faire savoir si elle compte poursuivre la fabrication à partir du mélange incriminé ou si elle envisage un retrait du ou des produits concernés. Des indications plus précises figurent dans la version actuelle des notes explicatives du CSP sur les médicaments dérivés du plasma.

Production et contrôle de la qualité

16. Chaque don de sang ou de plasma ou tout produit dérivé doit, préalablement à sa distribution et/ou son fractionnement, être testé à l'aide d'une méthode validée, de sensibilité et de spécificité appropriée, afin de rechercher les marqueurs des agents infectieux spécifiques suivants :
 - HBsAg;

- Anticorps anti-VIH 1 anti-VIH 2;
- Anticorps anti-VHC.

Si un résultat positif répétable est obtenu pour l'un de ces tests, le don n'est pas acceptable.

(d'autres tests peuvent être requis au niveau national)

17. Les températures de stockage spécifiées pour le sang, le plasma et les produits intermédiaires doivent être contrôlées et validées lors du stockage et du transport entre les centres de collecte et les locaux des fabricants ou entre les différents sites de fabrication. Les mêmes contraintes s'appliquent à la livraison de ces produits.
18. Le premier mélange homogène de plasma (par exemple, après séparation du cryoprécipité) doit être testé à l'aide d'une méthode validée, de sensibilité et de spécificité appropriée. Les résultats doivent être négatifs pour les marqueurs des agents infectieux spécifiques suivants :
 - HBsAg;
 - Anticorps anti-VIH 1 anti-VIH 2;
 - Anticorps anti-VHC.

Les mélanges pour lesquels des résultats positifs confirmés ont été obtenus doivent être rejetés.

19. Seuls les lots provenant de mélanges de plasma testés s'étant révélés négatifs pour l'ARN du VHC par des techniques d'amplification nucléique (TAN) à l'aide d'une méthode validée, de sensibilité et de spécificité appropriée, peuvent être acceptés pour utilisation.
20. Les tests à exiger pour le dépistage des virus ou autres agents infectieux doivent être déterminés en tenant compte des nouvelles connaissances en matière d'agents infectieux et de la disponibilité de méthodes d'essai appropriées.
21. Les étiquettes figurant sur chaque unité de plasma stocké à des fins de mélange et de fractionnement doivent être conformes aux dispositions de la monographie de la pharmacopée européenne "Plasma humain pour fractionnement", et porter au minimum le numéro d'identification du lot, le nom et l'adresse du centre de collecte ou les références du service de transfusion sanguine responsable de la préparation, le numéro de lot du récipient, la température de stockage, le volume ou poids total de plasma, le type d'anticoagulant utilisé et la date du prélèvement et/ou de la séparation.
22. Afin de minimiser le risque de contamination microbiologique du plasma destiné au fractionnement ou d'introduction de matériel étranger, la décongélation et le mélange doivent être réalisés au minimum dans une zone propre de classe D, en utilisant la tenue vestimentaire appropriée; le port d'un masque et de gants est en outre requis. Les méthodes utilisées pour l'ouverture des poches, le mélange et la décongélation doivent être régulièrement contrôlées, par exemple en testant la biocharge (contamination microbienne). Les conditions applicables aux zones d'atmosphère contrôlée pour toutes les autres manipulations lorsqu'elles ne sont pas effectuées en système clos doivent être conformes aux exigences de l'annexe I du guide communautaire des BPF.

23. Des méthodes doivent être prévues pour distinguer clairement les produits ou intermédiaires ayant fait l'objet d'un processus d'élimination ou d'inactivation virale de ceux qui n'ont pas été soumis à un tel processus.
24. La validation des méthodes utilisées pour l'élimination ou l'inactivation des virus ne doit pas être réalisée dans les installations de production, afin d'éviter tout risque de contamination de la fabrication de routine par les virus utilisés pour la validation.

Conservation des échantillons

25. Si possible, des échantillons de chaque don doivent être conservés afin de faciliter toute procédure d'analyse rétrospective pouvant s'avérer nécessaire. Cette tâche incombe normalement au centre de collecte. Les échantillons de chaque mélange de plasma doivent être stockés dans des conditions adéquates pendant au moins un an après la date de péremption du produit fini ayant la plus longue durée de conservation.

Élimination du sang, du plasma ou des intermédiaires rejetés

26. Une procédure opératoire standard doit être prévue pour assurer l'élimination de manière sûre et efficace du sang, du plasma ou des intermédiaires.