

FABRICATION DE MEDICAMENTS DERIVES DU SANG OU DU PLASMA HUMAINS

Glossaire

Sang

Le sang, tel que défini à l'article 3 a de la directive 2002/98/CE, désigne le sang total prélevé chez un donneur et transformé à des fins soit de transfusion, soit de fabrication.

Composant sanguin

Un composant sanguin, tel que défini à l'article 3 b de la directive 2002/98/CE, désigne un composant thérapeutique du sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes, plasma) qui peut être obtenu par différentes méthodes.

Etablissement de transfusion sanguine

Un établissement de transfusion sanguine, tel que défini à l'article 3e de la directive 2002/98/CE, désigne toute structure ou tout organisme responsable de tout aspect de la collecte et du contrôle du sang humain ou des composants sanguins, quel que soit l'usage auquel ils sont destinés, et de leur préparation, leur conservation et leur distribution lorsqu'ils sont destinés à la transfusion. Si cette définition ne s'applique pas aux dépôts de sang hospitaliers, elle concerne en revanche également des centres effectuant des aphérèses de plasma.

Produit sanguin

Un produit sanguin, tel que défini à l'article 3c de la directive 2002/98/CE, désigne tout produit thérapeutique dérivé du sang ou du plasma humain.

Fractionnement, laboratoire de fractionnement

Le fractionnement correspond au procédé de fabrication dans un établissement (laboratoire de fractionnement) au cours duquel les composants du plasma sont séparés/purifiés par diverses méthodes physiques et chimiques, telles que, par exemple, la précipitation et la chromatographie.

Lignes directrices de bonnes pratiques¹

Les lignes directrices de bonnes pratiques donnent l'interprétation des normes et spécifications communautaires applicables aux systèmes de qualité dans les établissements de transfusion sanguine, tels qu'établis par l'Annexe de la Directive 2005/62/CE.

Médicaments dérivés du sang ou du plasma humains

Les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, tels que définis au 10) de l'article 1 de la directive 2001/83/CE, sont des médicaments à base de composants de sang préparés industriellement par des établissements publics ou privés.

¹ au moment de la publication de la présente annexe, l'adoption du guide des bonnes pratiques par la commission européenne était encore en attente.

Plasma pour fractionnement

Le plasma pour fractionnement est la fraction liquide du sang humain restant après séparation des éléments figurés du sang recueilli sur un anticoagulant, ou séparée par filtration continue ou centrifugation du sang rendu incoagulable durant une procédure d'aphérèse. Ce plasma pour fractionnement est destiné à la fabrication de médicaments dérivés du plasma, en particulier l'albumine, les facteurs de coagulation et les immunoglobulines d'origine humaine, selon ce qui est précisé au sein de la monographie correspondante de la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.) « Plasma humain pour fractionnement » (0853).

Dossier Permanent du Plasma (Plasma Master File, PMF)

Un Dossier Permanent du Plasma, tel que défini dans la Directive 2001/83/CE (Annexe I, Partie III, N° 1.1.a) est une documentation autonome qui est distincte du dossier d'autorisation de mise sur le marché. Elle fournit toutes les informations détaillées pertinentes portant sur les caractéristiques de la totalité du plasma humain utilisé comme matière de départ et/ou matière première pour la fabrication de sous-fractions et fractions intermédiaires, composants des excipients et des substances actives faisant partie du plasma, des médicaments ou des dispositifs médicaux dérivés.

Préparation

Selon la terminologie de la directive 2005/62/CE, la préparation désigne « toute opération concourant à l'élaboration d'un composant sanguin réalisée entre la collecte du sang et la délivrance d'un composant sanguin », telle, par exemple, la séparation et la congélation des composants sanguins. Ce terme est également utilisé dans la présente annexe pour qualifier les opérations spécifiques au plasma devant être utilisées pour le fractionnement et effectuées par un établissement de transfusion sanguine.

Personne qualifiée

La personne qualifiée s'entend au sens de l'article 48 de la directive 2001/83/CE modifiée.

Personne responsable

La personne responsable est la personne à laquelle il est fait référence à l'article 9 de la directive 2002/98/CE et à l'article 3 de l'arrêté royal du 4 avril 1996 relatif au prélèvement, à la préparation, à la conservation et à la délivrance du sang et des dérivés du sang d'origine humaine.

Programme de fractionnement sous contrat pour des pays tiers

Il s'agit d'un fractionnement sous contrat, par un laboratoire de fractionnement / fabricant établi dans l'UE/EEE, utilisant une matière première provenant de pays tiers et fabriquant des produits non destinés au marché de l'UE/EEE.

1. Champ d'application

- 1.1. Les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, fractionnés ou importés dans l'UE/EEE, relèvent des dispositions de cette présente annexe. Il en est de même pour les matières premières (par exemple le plasma humain) de ces produits. Conformément aux dispositions de la directive 2003/63/CE, ces requis sont également applicables aux dérivés stables du sang ou du plasma humains (par exemple, l'albumine) qui sont incorporés dans des dispositifs médicaux.
- 1.2. Les exigences spécifiques des BPF pour la préparation, la conservation et le transport du plasma humain utilisé pour le fractionnement et pour la fabrication des médicaments dérivés du sang ou du plasma humain sont stipulées dans la présente annexe.
- 1.3. L'annexe traite également des dispositions spécifiques applicables aux matières premières importées de pays tiers et aux programmes de fractionnement sous contrat pour des pays tiers.
- 1.4. Cette annexe ne s'applique pas aux composants sanguins destinés à la transfusion.

2. Principes

2.1. Les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains (et leurs substances actives utilisées comme matières premières) doivent être conformes aux principes et lignes directrices des BPF (telles que décrites dans la directive 2003/94/CE et les lignes directrices de l'UE sur les BPF publiées par la Commission Européenne) ainsi qu'à l'autorisation de mise sur le marché correspondante (art. 46, 51 de la directive 2001/83/CE). Ils sont considérés comme des médicaments biologiques et les matières premières comprennent des substances biologiques, telles que des cellules ou des fluides, incluant le sang ou le plasma, d'origine humaine (directive 2001/83/CE annexe I partie I n° 3.2.1.1.b). Certaines spécificités s'expliquent par la nature biologique des matières de départ. Par exemple, les agents transmettant des maladies, notamment les virus, peuvent contaminer ces matières de départ. La qualité et la sécurité de ces produits reposent donc sur le contrôle des matières de départ et de leur origine, ainsi que sur les procédures subséquentes de fabrication qui incluent les contrôles des marqueurs infectieux, l'élimination et l'inactivation des virus.

2.2. En principe, les substances actives utilisées comme matières premières pour les médicaments doivent être conformes aux principes et lignes directrices des présentes BPF (voir 2.1). Pour les matières premières dérivées du sang et du plasma humains, les exigences pour la collecte et les contrôles définies dans la directive 2002/98/CE transposée dans la loi du 5 juillet 1994 relative au sang et aux dérivés du sang d'origine humaine et l'arrêté royal du 4 avril 1996 relatif au prélèvement, à la préparation, à la conservation et à la délivrance du sang et des dérivés du sang d'origine humaine doivent être respectées. La collecte et le contrôle doivent être effectués conformément à un système de qualité approprié, pour lequel les normes et les spécifications sont définies par l'annexe de la directive 2005/62/CE et interprétées par les lignes directrices de bonnes pratiques telles que définies dans l'article 2 (2) de la directive 2005/62/CE. Par ailleurs, les exigences posées par la directive 2005/61/CE relatives à la traçabilité et à la notification des réactions et incidents indésirables graves du donneur au receveur et transposées dans l'arrêté royal du 4 avril 1996 s'appliquent. De plus, les monographies de la Pharmacopée européenne doivent être respectées (directive 2001/83/CE, annexe 1 partie III n° 1.1.b).

2.3. La matière première pour la fabrication des médicaments dérivés du sang et du plasma humains importée de pays tiers et destinés à être utilisés ou distribués dans l'UE/EEE doit

satisfaire à des exigences équivalentes :

- aux normes et aux spécifications communautaires relatives à un système de qualité dans les établissements de transfusion sanguine, telles que définies par la directive 2005/62/CE (considérant 6 ; article 2(3));
- en matière de traçabilité et de notification des réactions et incidents indésirables graves, telles que définies par la directive 2005/61/CE (considérant 5 ; article 7);
- aux exigences techniques relatives au sang et aux composants sanguins, telles que définies par la directive 2004/33/CE (considérant 4 ; point 2.3 de l'annexe V).

2.4. Dans le cas de programmes de fractionnement sous contrat avec des pays tiers, la matière première importée de pays tiers doit être conforme aux exigences de qualité et de sécurité prévues par la directive 2002/98/CE et à l'annexe V de la directive 2004/33/CE. Les activités conduites au sein de l'UE/EEE doivent être totalement conformes aux BPF. Les normes et spécifications communautaires relatives à un système de qualité dans les établissements de transfusion sanguine, définies dans la Directive de la Commission 2005/62/CE, doivent être prises en compte. Il en est de même pour les exigences en matière de traçabilité et de notification des réactions et incidents indésirables graves mentionnées dans la directive 2005/61/CE ainsi que pour les lignes directrices et les recommandations pertinentes de l'OMS listées dans l'addendum.

2.5. Pour toutes les étapes ultérieures intervenant après la collecte et le contrôle (par exemple, la préparation – dont la séparation –, la congélation, la conservation et le transport vers le fabricant), les exigences de la Directive 2001/83/CE s'appliquent et ces opérations doivent donc être effectuées conformément aux principes et lignes directrices des BPF. Ces activités doivent normalement être exécutées sous la responsabilité d'une personne qualifiée et dans un établissement disposant d'une autorisation de fabrication. Lorsque des étapes de préparation spécifiques liées au plasma pour fractionnement ont lieu dans un établissement de transfusion sanguine, la nomination d'une personne qualifiée peut cependant ne pas être adéquate, compte tenu de la présence et des responsabilités incombant à la Personne Responsable. Afin de tenir compte de cette situation particulière et de s'assurer que les responsabilités légales de la personne qualifiée soient correctement définies, le laboratoire de fractionnement/fabricant doit établir un contrat avec l'établissement de transfusion sanguine, conformément au chapitre 7 du guide BPF. Ce contrat doit clairement établir les responsabilités et exigences détaillées applicables à chaque partie, pour garantir la compliance. La Personne Responsable de l'établissement de transfusion sanguine et la personne qualifiée du laboratoire de fractionnement/fabricant (voir 3.5) doivent être impliquées dans l'élaboration de ce contrat. La personne qualifiée doit s'assurer que des audits sont effectués afin de confirmer que l'établissement de transfusion sanguine respecte le contrat.

2.6. Les exigences spécifiques de documentation et autres dispositions relatives à la matière de départ des médicaments dérivés du plasma sont définies dans le Plasma Master File.

3. Gestion de la qualité

3.1. La gestion de la qualité doit couvrir toutes les étapes, depuis la sélection du donneur

jusqu'à la livraison du produit fini. Il doit être fait référence à la directive 2005/61/CE pour la traçabilité jusqu'à, et y compris, la livraison du plasma au laboratoire de fractionnement, et à la directive 2005/62/CE pour toutes les étapes concernant la collecte et le contrôle du sang et du plasma humains utilisés pour la fabrication de médicaments.

3.2. Le sang ou le plasma utilisé comme matériel de départ pour la fabrication de médicaments doit être collecté par des établissements de transfusion sanguine et être contrôlé par des laboratoires qui appliquent des systèmes de qualité conformes aux principes prévus par la directive 2005/62/CE, qui sont autorisés par une autorité nationale compétente, et qui sont soumis à des inspections régulières conformément à la directive 2002/98/CE. Les programmes de fractionnement sous contrat avec des pays tiers doivent être notifiés à l'autorité de l'Union Européenne compétente par le fabricant, conformément à la directive 2001/83/CE.

3.3. Si du plasma est importé de pays tiers, il ne doit être approvisionné qu'à partir de fournisseurs approuvés (par exemple, des établissements de transfusion sanguine, y compris des dépôts externes). Ces fournisseurs doivent être mentionnés dans les spécifications pour les matières de départ, telles que définies par le laboratoire de fractionnement/fabricant, et être acceptés par une autorité compétente de l'UE/EEE (par exemple, suite à une inspection) et par la personne qualifiée du laboratoire de fractionnement dans l'UE/EEE. La certification et la libération du plasma (plasma pour fractionnement) comme matière première sont mentionnés en section 6.8.

3.4. La qualification du fournisseur, incluant les audits, doit être effectuée par le laboratoire de fractionnement/fabricant du produit fini en accord avec des procédures écrites. La requalification des fournisseurs doit être réalisée à intervalles réguliers, en se fondant sur une approche basée sur le risque.

3.5. Le laboratoire de fractionnement/fabricant du produit fini doit établir des contrats écrits avec les établissements de transfusion sanguine fournisseurs. Au minimum les aspects clés suivants doivent être traités :

- la définition des obligations et des responsabilités respectives ;
- les exigences en matière de système de qualité et de documentation ;
- les critères de sélection des donneurs et les contrôles ;
- les exigences pour la séparation du sang en composants sanguins/ plasma ;
- la congélation du plasma ;
- la conservation et le transport du plasma ;
- la traçabilité et les informations post-dons/collectes (les effets indésirables y étant inclus).

Les résultats des contrôles de toutes les unités fournies par l'établissement de transfusion sanguine doivent être mis à disposition du laboratoire de fractionnement/fabricant du médicament. De plus, toute étape de fractionnement sous-traitée doit faire l'objet d'un contrat écrit.

3.6. Un système formalisé de maîtrise des changements doit être mis en place afin de planifier, évaluer et documenter tous les changements susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité des produits, ou sur leur traçabilité. L'impact potentiel des changements proposés doit être évalué. La nécessité d'un contrôle et d'une validation supplémentaires, notamment en ce qui concerne les étapes d'inactivation et d'élimination virales, doit être déterminée.

3.7. Une stratégie de sécurité appropriée doit être mise en place afin de réduire au maximum le risque provenant d'agents infectieux et d'agents infectieux émergents. Cette stratégie doit impliquer une évaluation du risque qui :

- définit une durée de maintien en stock (durée de quarantaine interne) avant la mise en production du plasma, afin d'exclure les unités concernées par une enquête rétrospective² ;
- prend en compte tous les aspects de réduction de la charge virale et/ou les contrôles pour les agents infectieux ou leurs marqueurs ;
- prend en compte les capacités de réduction de la charge virale, la taille du mélange et les autres aspects pertinents des procédés de fabrication.

4. Traçabilité et mesures post-don

4.1. Un système de traçabilité doit être mis en place pour chaque don, depuis le donneur et le don, via l'établissement de transfusion sanguine, jusqu'au lot du médicament, et vice versa.

4.2. Les responsabilités en matière de traçabilité du produit doivent être définies (il ne doit y avoir aucune lacune) :

- du donneur et du don réalisé au sein de l'établissement de transfusion sanguine jusqu'au laboratoire de fractionnement (cela relève de la responsabilité de la Personne Responsable de l'établissement de transfusion sanguine),
- du laboratoire de fractionnement au fabricant de médicaments ou de toute autre infrastructure secondaire, que ce soit un fabricant d'un médicament ou d'un dispositif médical (cela relève de la responsabilité de la personne qualifiée).

4.3. Les données nécessaires pour une traçabilité complète doivent être conservées pendant au moins 30 ans, conformément à l'article 4 de la Directive 2005/61/EC et à l'article 14 de la Directive 2002/98/EC³.

4.4. Les contrats (comme mentionné en 3.5) entre les établissements de transfusion sanguine (incluant les laboratoires de contrôle) et le laboratoire de fractionnement/ fabricant doivent garantir que la traçabilité et les mesures post-don couvrent la totalité de la chaîne, depuis la collecte du plasma jusqu'à l'ensemble des fabricants responsables de la libération des produits finis.

4.5. Les établissements de transfusion sanguine doivent signaler au laboratoire de fractionnement/fabricant tout incident susceptible d'avoir un impact sur la qualité ou la sécurité du produit, y compris les incidents mentionnés à l'annexe II partie A et à l'annexe III partie A de la directive 2005/61/CE. Il en est de même pour toute information pertinente trouvée a posteriori de la sélection du donneur ou de la libération du plasma, par exemple les informations issues des enquêtes rétrospectives⁴ (informations post-don). Lorsque le laboratoire de fractionnement/fabricant est situé dans un pays tiers, les informations doivent être transmises au fabricant responsable de la libération dans l'UE/EEE de tout

² dons de plasmas conservés pendant une période définie (sur une base nationale ou européenne) avant de considérer qu'un don provenant d'un donneur à haut risque aurait été exclu de la production, par exemple suite à un test positif.

³ Ces deux directives sont liées à l'article 109 de la directive 2001/83/CE en ce qu'elles définissent des règles spécifiques pour les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains.

⁴ Informations qui apparaissent lorsqu'un don provenant d'un donneur auparavant négatif pour les marqueurs viraux est trouvé positif pour un des marqueurs viraux, ou tout autre facteur de risque qui peut induire une infection virale

produit fabriqué à partir du plasma concerné. Dans ces deux cas, et si cela s'avère pertinent au regard de la qualité ou de la sécurité du produit fini, ces informations doivent être transmises à l'autorité compétente⁵ responsable du laboratoire de fractionnement/fabricant.

4.6. La procédure de notification décrite en 4.5 s'applique également lorsqu'une inspection d'un établissement de transfusion sanguine par une autorité compétente entraîne le retrait d'une licence/ d'un certificat/ d'un agrément existant.

4.7. La gestion des informations post-don doit être décrite dans des procédures et prendre en compte les obligations et processus de déclaration aux autorités compétentes. Les mesures post-don doivent être disponibles, conformément à ce qui est décrit au sein de la « Note explicative relative aux médicaments dérivés du plasma » dans sa version actuelle, telle qu'adoptée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) et publiée par l'Agence Européenne du Médicament.⁶

5. Locaux et équipements

5.1. Afin de réduire au maximum le risque de contamination microbiologique ou d'introduction de substances étrangères dans le pool de plasmas, la décongélation et le mélange des unités de plasma doivent être réalisés dans une zone propre de classe D au minimum (cf. annexe 1 du guide UE des BPF). Il convient d'utiliser une tenue vestimentaire appropriée incluant le port d'un masque et de gants. Toutes les autres manipulations non effectuées en système clos durant le procédé de fabrication doivent être effectuées dans des conditions conformes aux exigences appropriées de l'annexe 1 du guide UE des BPF.

5.2. Un contrôle environnemental doit être régulièrement effectué, notamment pendant l'ouverture des poches de plasma et durant les procédés ultérieurs de décongélation et de mélange. Cela doit être mis en œuvre conformément à l'annexe 1 du guide UE des BPF. Les limites d'acceptation doivent être précisées.

5.3. Dans le cadre de la production de médicaments dérivés du plasma, des procédures appropriées d'inactivation ou d'élimination des virus sont utilisées, et des mesures doivent être prises afin de prévenir la contamination croisée des produits traités avec les produits non traités. Des locaux et des équipements dédiés et distincts doivent être utilisés pour les étapes de fabrication postérieures au traitement d'inactivation virale.

5.4. La validation des méthodes de réduction virale 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 par la validation. Celle-ci doit être mise en œuvre selon la note explicative « Etudes de validation : conception, apport et interprétation des études de validation des méthodes d'inactivation et d'élimination des virus » dans sa version actuelle, adoptée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) et publiée par l'Agence Européenne du Médicament⁷.

⁵ Conformément à la directive 2001/83/CE

⁶ Version actuelle à la date de publication: CPMP/BWP/269/95

⁷ Version actuelle à la date de publication: CPMP/BWP/268/95

6. Fabrication

Matière première

6.1. La matière première doit être conforme aux exigences de l'ensemble des monographies applicables de la Pharmacopée européenne et à celles figurant dans le dossier correspondant d'autorisation de mise sur le marché (incluant le Plasma Master File). Ces spécifications doivent être décrites dans le contrat écrit (voir 3.5) liant l'établissement de transfusion sanguine et le laboratoire de fractionnement/ fabricant, et être contrôlées par le biais du système de qualité.

6.2. La matière première pour les programmes de fractionnement sous contrat avec les pays tiers doit être conforme aux exigences mentionnées en 2.4.

6.3. Différentes étapes de préparation peuvent être requises selon le type de collecte (c'est-à-dire collecte de sang total ou aphérèse automatisée). Toutes ces étapes (par exemple, la centrifugation et/ou la séparation, l'échantillonnage, l'étiquetage, la congélation) doivent être décrites dans des procédures écrites.

6.4. Les confusions entre les unités et les échantillons, notamment au cours des opérations d'étiquetage, ainsi que toute contamination (par exemple, en coupant les segments de tube ou en scellant les récipients) doivent être évitées.

6.5. La congélation est une étape critique de préservation des protéines thermolabiles du plasma (par exemple, les facteurs de coagulation). En conséquence, la congélation doit être effectuée le plus rapidement possible après la collecte (cf. monographie de la Pharmacopée européenne n°0853 «Plasma humain pour fractionnement» et, s'il y a lieu, la monographie n°1646 «Plasma humain mis en pool et traité pour l'inactivation des virus»), selon une méthode validée.

6.6. La conservation et le transport du sang ou du plasma à toute étape de la chaîne de transport vers le laboratoire de fractionnement doivent être définis et enregistrés. Toute déviation par rapport à la température requise doit être notifiée au laboratoire de fractionnement. Un équipement qualifié et des procédures validées doivent être mis en œuvre.

Certification/libération du plasma pour fractionnement comme matière première

6.7. Le plasma pour fractionnement ne doit être libéré, c'est-à-dire sorti du statut de quarantaine, que par le biais de systèmes et procédures permettant de s'assurer de la qualité requise pour la fabrication du produit fini. Il ne peut pas être distribué au laboratoire de fractionnement du plasma/fabricant tant que la Personne Responsable (ou, en cas de collecte de sang/plasma dans des pays tiers, une personne ayant des responsabilités et des qualifications équivalentes) n'a pas documenté sa conformité aux exigences et spécifications définies dans les contrats écrits correspondants et que toutes les étapes toutes les étapes ont été effectuées selon les bonnes pratiques et les lignes directrices BPF appropriées.

6.8. Les unités de plasma ne peuvent être réceptionnées par le laboratoire de fractionnement qu'à partir du moment où elles ont été libérées par la Personne Responsable en vue des étapes de fractionnement. La personne qualifiée doit confirmer que le plasma est conforme aux exigences de l'ensemble des monographies applicables,

ainsi qu'à celles décrites dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché correspondant (y inclus le Plasma Master File). Pour ce qui concerne le plasma devant être utilisé pour des programmes de fractionnement sous contrat avec des pays tiers, la conformité doit être évaluée au regard des exigences précisées en 2.4.

Préparation du plasma pour fractionnement

6.9. Les étapes mises en œuvre dans le procédé de fractionnement varient en fonction du produit et du fabricant. Elles intègrent habituellement plusieurs procédés de fractionnement/purification, dont certains peuvent contribuer à l'inactivation et/ou l'élimination d'une contamination potentielle.

6.10. Les exigences pour les méthodes de mélange, d'échantillonnage du mélange, de fractionnement/purification et d'inactivation/élimination des virus doivent être scrupuleusement définies et respectées.

6.11. Les méthodes utilisées dans le processus d'inactivation virale doivent être mises en œuvre dans le strict respect des procédures validées et en conformité avec les méthodes utilisées dans les études de validation des méthodes d'inactivation et d'élimination des virus. Des investigations détaillées doivent être effectuées lors d'échecs des procédés d'inactivation des virus. Le respect des procédés validés de production est particulièrement important au cours des étapes de réduction de la charge virale. En effet, toute déviation peut entraîner un risque pour la sécurité du produit fini. Des procédures intégrant ce risque doivent être mises en place.

6.12. Tout retraitement standard ou spécifique ne peut être réalisé qu'après une évaluation du risque qualité, et en utilisant des étapes de préparation décrites au sein de l'autorisation de mise sur le marché correspondante.

6.13. Un système permettant de clairement séparer/distinguer les produits ou intermédiaires ayant fait l'objet d'une opération de réduction de la charge virale de ceux qui ne l'ont pas subi doit être mis en place.

6.14. Selon les résultats obtenus à l'issue d'un processus approfondi de gestion du risque (prenant en considération les différences épidémiologiques possibles), la production par campagne, avec une séparation claire et des procédures de nettoyage établies et validées, doit être adoptée lorsque des plasmas/ intermédiaires de différentes origines sont préparés dans le même établissement. L'exigence de telles mesures doit être basée sur les recommandations du Guide sur les données épidémiologiques des infections transmissibles par le sang⁸. La nécessité d'utiliser un équipement dédié dans le cas de programmes de fractionnement sous contrat avec des pays tiers doit être envisagée.

6.15. Pour les produits intermédiaires destinés à être stockés, une durée de conservation doit être définie sur base des données de stabilité.

6.16. La conservation et le transport des médicaments intermédiaires et finis à toute

8 EMEA/CPMP/BWP/125/04

étape de la chaîne de transport doivent être précisés et enregistrés. Un équipement qualifié et des procédures validées doivent être mis en œuvre.

7. Contrôle de la qualité

7.1. Les tests requis pour les virus ou autres agents infectieux doivent être déterminés en tenant compte des nouvelles connaissances sur les agents infectieux et de la disponibilité de méthodes appropriées et validées.

7.2. Le premier mélange homogène de plasma (par exemple, après la séparation du cryoprécipité du mélange de plasma) doit être testé à l'aide de techniques validées, de sensibilité et de spécificité appropriées, conformément aux monographies correspondantes de la Pharmacopée européenne (par ex. n° 0853).

8. Libération des produits intermédiaires et finis

8.1. Seuls peuvent être libérés les lots provenant de mélanges de plasma testés et s'étant révélés négatifs pour les marqueurs viraux/anticorps, conformes aux monographies correspondantes de la Pharmacopée européenne, incluant toutes limites spécifiques aux virus et conformes aux spécifications approuvées (par exemple celles du Plasma Master File).

8.2. La libération des produits intermédiaires destinés à une préparation ultérieure au sein du site ou à une livraison vers un site différent, et la libération des produits finis doivent être réalisées par la personne qualifiée et en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché approuvée.

8.3. La libération de produits intermédiaires et finis utilisés dans les programmes de fractionnement sous contrat avec des pays tiers, doit être réalisée par la personne qualifiée sur base des normes convenues avec le donneur d'ordre et en conformité aux exigences BPF de l'UE. Il est possible que la conformité aux spécifications des monographies correspondantes de la Pharmacopée européenne ne soit pas applicable, étant donné que ces produits ne sont pas destinés à une utilisation sur le marché européen.

9. Conservation d'échantillons de rétention de mélange de plasma

Un mélange de plasma peut être utilisé pour fabriquer plus d'un lot et/ou produit. Des échantillons de rétention et les enregistrements correspondants à chaque mélange doivent être conservés pendant au moins un an après la date de péremption du médicament fini issu du mélange et ayant la plus longue durée de conservation.

10. Élimination des déchets

Des procédures écrites doivent être mises en œuvre pour assurer le stockage et l'élimination sûrs et documentés des déchets, des articles à usage unique et des produits refusés (par exemple, les unités contaminées, celles issues des donneurs infectés, le sang, le plasma, les produits intermédiaires ou finis périmés).

Addendum

A) Les Etats membres doivent implémenter les directives et lignes directrices suivantes :

1. Pour la collecte et le contrôle du sang et des composants sanguins :

Directive/Lignes directrices	Titre	Champ d'application
Directive 2002/98/CE du Parlement Européen et du Conseil	Etablissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE.	L'art.2 définit les normes de qualité et de sécurité pour la collecte et le contrôle du sang humain et des composants sanguins, quelle que soit leur destination, et leur transformation, leur stockage et leur distribution, lorsqu'ils sont destinés à la transfusion.
Directive 2004/33/CE de la Commission	Portant application de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au sang et aux composants sanguins.	Définit le contenu de l'information délivrée aux candidats au don de sang et les informations requises des donneurs (Parties A et B, Annexe II), l'admissibilité des donneurs (Annexe III), les conditions de conservation, de transport et de distribution pour le sang et les composants sanguins (Annexe IV), ainsi que les exigences de qualité et de sécurité pour le sang et les composants sanguins (Annexe V).
Directive 2005/61/CE de la Commission	Portant application de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences en matière de traçabilité et la notification des réactions et incidents indésirables graves.	Définit les exigences en matière de traçabilité pour les établissements de transfusion sanguine, les donneurs, le sang et les composants sanguins et pour la destination finale de chaque unité, quelle que soit sa destination envisagée. Elle définit aussi les exigences de notification en cas d'incidents et réactions indésirables graves.
Directive 2005/62/CE de la Commission	Portant application de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil concernant les normes et spécifications communautaires relatives à un système de qualité dans les établissements de transfusion sanguine.	Définit la mise en œuvre des normes et spécifications des systèmes de qualité tels que mentionnés à l'article 47 de la Directive 2001/83/CE.

Pour la collecte et la soumission réglementaire des données/informations pour le plasma pour fractionnement :

Directive/Lignes directrices	Titre	Champ d'application
Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil	Instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain	Art. 2 – médicaments à usage humain destinés à être mis sur le marché dans les États membres et soit produits industriellement ou fabriqués par une méthode impliquant un procédé industriel, couvrant les médicaments dérivés du sang humain ou du plasma humain
Directive 2003/63/CE de la Commission	Modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ; modifiant l'annexe sur la documentation des médicaments	
Directive 2003/94/CE de la Commission	Etablissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain	Art. 1 - principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain et pour les médicaments expérimentaux à usage humain
Lignes directrices de l'UE sur les Bonnes pratiques de fabrication	Donnant l'interprétation des principes et lignes directrices relatives aux BPF	
EMA/CHMP/BWP/3794/03 Rév.1, 15. Nov. 2006	Lignes directrices sur les exigences en matière de données scientifiques pour le Plasma Master File (PMF) Révision 1	
EMA/CHMP/BWP/548524/2008 Lignes directrices EMA	Lignes directrices sur les données épidémiologiques concernant les infections transmissibles par le sang	

B). Autres documents pertinents :

Document	Titre	Champ d'application
Recommandation N° R (95) 15 (Conseil de l'Europe)	Guide sur la préparation, l'utilisation et l'assurance de la qualité des composants sanguins	
Recommandations de l'OMS pour la production, le contrôle et la réglementation du plasma humain pour fractionnement. Annexe 4 dans : Comité d'experts de l'OMS sur la Standardisation biologique. Cinquante sixième rapport. Genève, Organisation Mondiale de la Santé, 2007 (OMS, Série des rapports techniques n° 941)	Recommandations de l'OMS pour la production, le contrôle et la réglementation du plasma humain pour fractionnement	Lignes directrices sur la production, le contrôle et la réglementation du plasma humain pour fractionnement
Recommandations de l'OMS sur les Bonnes Pratiques de Fabrication pour les établissements de transfusion sanguine		

Référence doit être faite aux révisions les plus récentes de ces documents pour une mise à jour.