



Immunoglobulines anti-infectieuses et sécurité des produits dérivés du plasma

Qualification des donneurs, production et
sécurisation des immunoglobulines,
principales indications

Catherine Visse, PhD

Responsable du Laboratoire Plasma -
LFB - les Ulis

DU Pathologies Infectieuses
Faculté de Pharmacie - PARIS Descartes
Novembre 2024



Sommaire

Introduction

- Le Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)
- Les MDS et la réglementation pharmaceutique

Fabrication des MDS

- La matière première plasmatisque
- Le fractionnement du plasma et les étapes de purification des protéines
- La mise en forme pharmaceutique, les contrôles en cours de fabrication et la libération

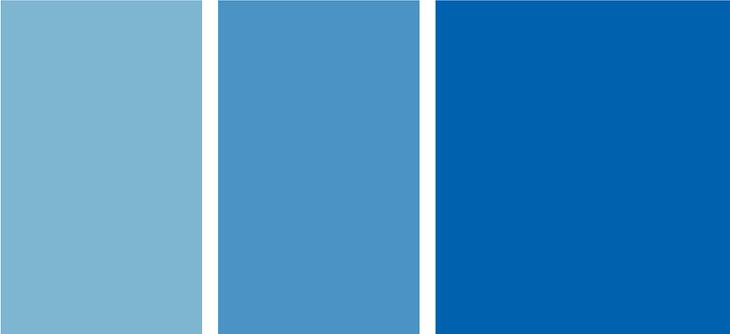
Sécurisation Biologique des MDS dont les Ig

- Un ensemble de mesures du Donneur au Patient
- Sécurisation bactérienne
- Sécurisation virale
- Sécurité vis-à-vis des prions : sMCJ et vMCJ

Principales indications des Immunoglobulines du LFB

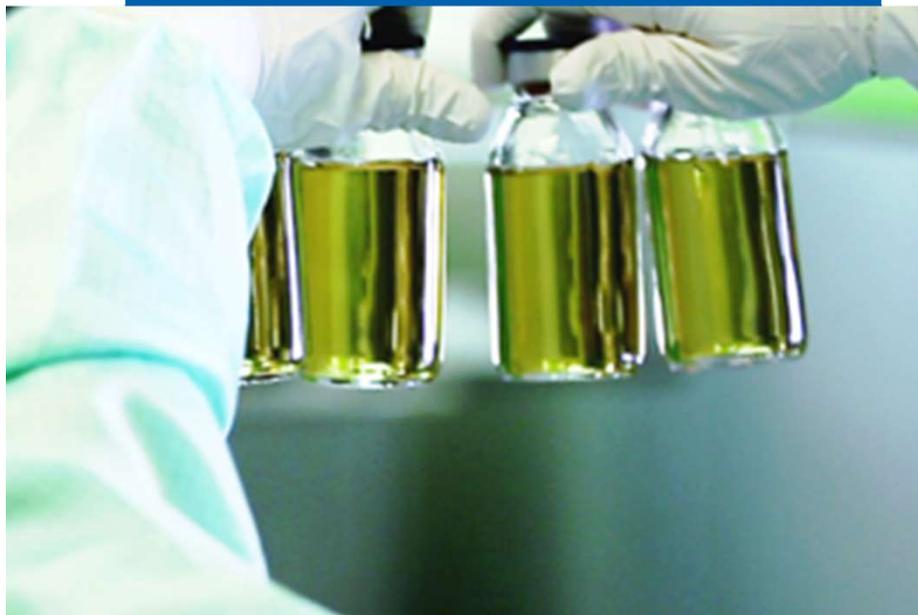
- Immunoglobulines polyvalentes
- IVHebex : Immunoglobuline humaine de l'hépatite B IV et Immunoglobuline humaine de l'hépatite B IM
- Gammatétanos : Immunoglobuline humaine du tétanos IM
- Immunoglobuline du chikungunya

Conclusion *et points à retenir*



Le LFB en bref

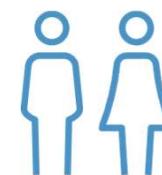
Une entreprise biopharmaceutique française majeure



Le LFB est un groupe biopharmaceutique qui développe, fabrique et commercialise des *médicaments dérivés du plasma* et des *protéines recombinantes* pour la prise en charge de patients atteints de *pathologies graves et souvent rares*.



Créé en 1994 en France, le LFB est aujourd'hui l'un des premiers acteurs européens proposant aux professionnels de santé des médicaments dérivés du plasma, avec pour mission la mise à disposition de nouvelles options de traitement pour les patients.



2 800 collaborateurs :

Plus de 2 200 en France
et 1 800 en Production

3

DOMAINES
THÉRAPEUTIQUES

—

IMMUNOLOGIE

HÉMOSTASE

SOINS
INTENSIFS

16

BIOMÉDICAMENTS

—

COMMERCIALISÉS
DANS UNE
TRENTAINE DE
PAYS.





Le LFB, leader historique du marché français des médicaments dérivés du plasma

526,1 M €

Chiffre d'affaires en 2023

RÉPARTITION PAR ZONE GÉOGRAPHIQUE

Reste du monde

41 %



France
59 %

ET PAR DOMAINE THÉRAPEUTIQUE

Produits intermédiaires et autres biens et services

12,3 %

Médicaments de Soins intensifs
18,2 %



Médicaments en Immunologie
53,4 %

Médicaments en Hémostase

16,1 %

Présence géographique mondiale



■ Pays de distribution

● Sites de production des médicaments dérivés du plasma

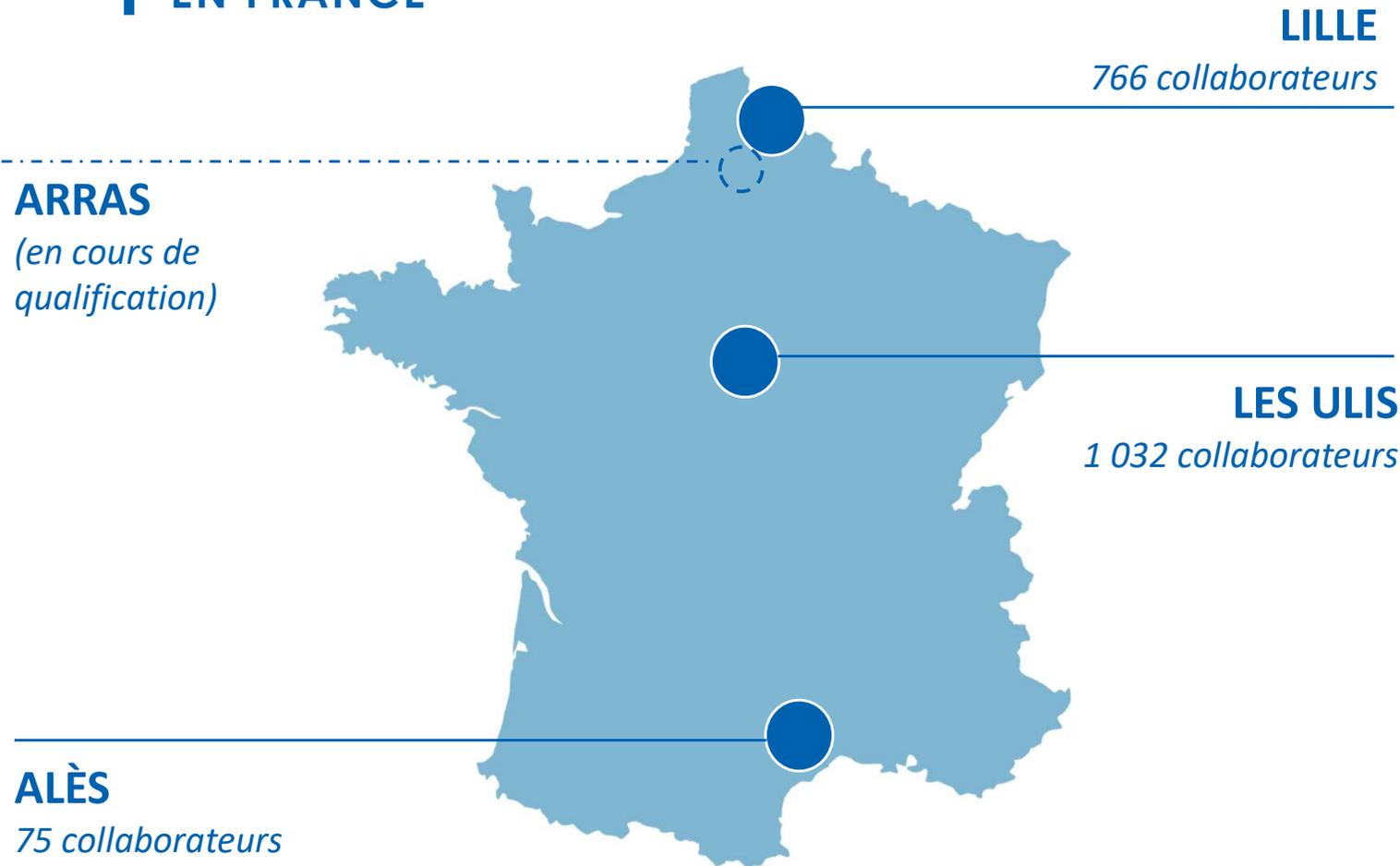
● Sites de production des médicaments dérivés du plasma, en cours de qualification

● Sites de production des médicaments recombinants



Un acteur économique et industriel important en France

4 SITES DE BIOPRODUCTION EN FRANCE



PLUS DE



2 200

COLLABORATEURS EN FRANCE

PLUS DE

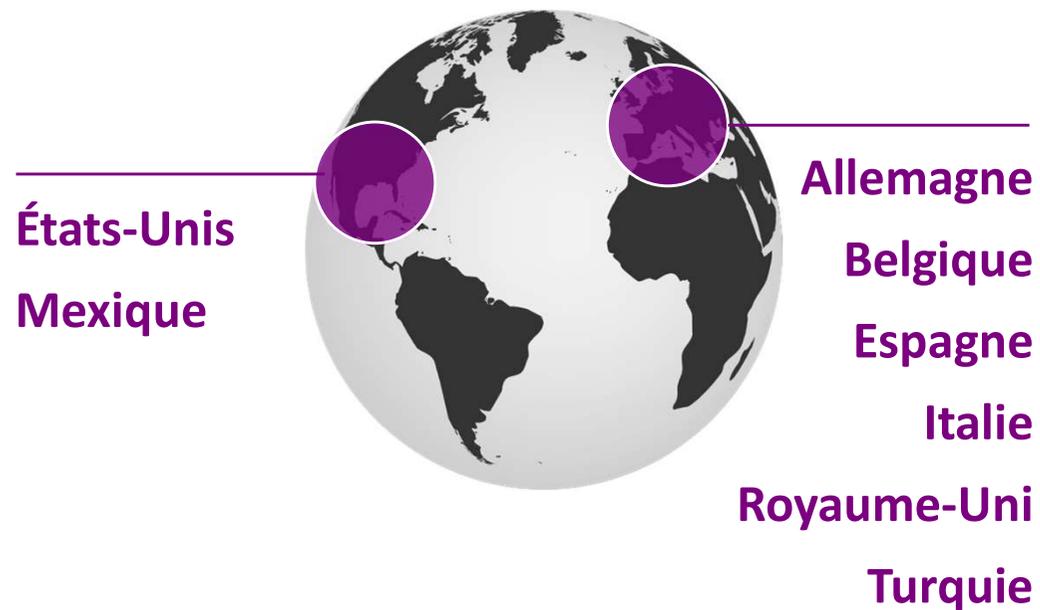
360

—
RECRUTEMENTS EN CDI / CDD ET D'OPPORTUNITES DE STAGE ET D'ALTERNANCE PREVUS DANS LE MONDE EN 2024



Une stratégie de développement sélective à l'international

LES 8 PAYS CIBLÉS À L'INTERNATIONAL



Hors de France, le LFB a fait le choix d'une **stratégie sélective** en concentrant ses efforts sur **8 pays porteurs de croissance** avec ses médicaments clés.

Aujourd'hui le LFB commercialise **15 médicaments** dans une **trentaine de pays dans le monde**, grâce à ses filiales et à des partenaires commerciaux.



Une mission de santé publique en France



Le LFB est une entreprise publique, société anonyme, détenue aujourd'hui à 100% par l'Etat français.

Le LFB est investi par la loi française* d'une mission de santé publique en France :

- Exclusivité du fractionnement du plasma issu de dons bénévoles, collectés sur le territoire français.
- En contrepartie, le LFB donne la priorité aux besoins nationaux en médicaments dérivés de ce plasma.



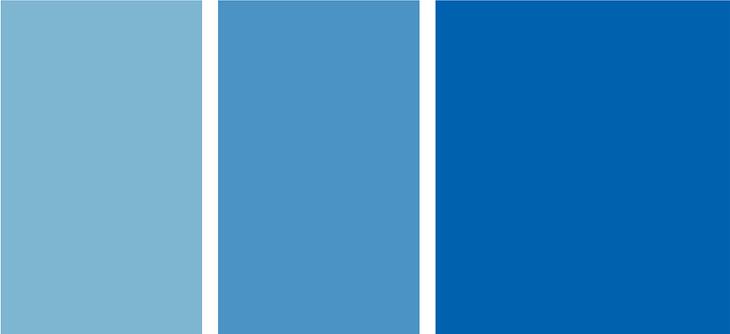
* Article L5124-14 du Code de la Santé Publique, modifié en 2015 par la loi n°2015-990 article 190.

TOP 10

LE LFB FAIT PARTIE
DES 10 PREMIERS
LABORATOIRES
PHARMACEUTIQUES
À L'HÔPITAL EN
FRANCE



LA FILIÈRE
PLASMA,
EN FRANCE



Les médicaments dérivés du sang et la réglementation pharmaceutique



Médicaments dérivés du sang (MDS)

Ils sont fabriqués à partir de plasma humain

Ils sont classés en différentes catégories :

- Le plasma frais congelé traité par solvant détergent, PFC-SD ou PVA (depuis 2015),
- L'albumine,
- **Les immunoglobulines**
 - Normales ou polyvalentes
 - **Spécifiques ou hyper immunes**
- Les facteurs de coagulation (facteur Willebrand, fibrinogène, facteur VIII, facteur XI et facteur IX...),
- Les inhibiteurs de la coagulation (antithrombine, protéine C),
- Les anti-protéases (inhibiteur de la C1 estérase, alpha-1 antitrypsine),
- Les colles biologiques (fibrinogène + thrombine)



Les Médicaments du Groupe LFB

-  ACLOTINE®
-  ALFALASTIN®
-  BETAFACT®
-  CLAIRYG®
-  CLOTTAFAC®
-  FACTANE® 100 UI/mL
-  FACTANE® 200 UI/mL
-  GAMMATETANOS®
-  HEMOLEVEN®
-  IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB®
-  IVHEBEX®
-  KANOKAD®
-  PROTEXEL®
-  TEGELINE®
-  VIALEBEX® 40 mg/mL
-  VIALEBEX® 50 mg/mL
-  VIALEBEX® 200 mg/mL
-  VIALEBEX® 200 mg/mL Nouveaux-nés et nourrissons
-  WILFACTIN®
-  WILSTART®
-  YDRALBUM®

Immunoglobulines polyvalentes

Immunoglobulines anti-infectieuses



Statut des MDS

En France, **depuis 1993** les produits stables dérivés du sang sont des **médicaments**.

- La loi n° 93-5 du 4 janvier 1993, relative à “la sécurité en matière de transfusion sanguine et du médicament” définit et régit toutes les étapes allant du don de sang à la fabrication des dérivés sanguins.

- Elle distingue :
 - **Les produits sanguins labiles**, relevant du domaine de **la transfusion** sanguine.
système d'hémovigilance et de traçabilité (décret n° 94-68 du 24 janvier 1994)

 - **Les médicaments dérivés du plasma humain** dont la fabrication est confiée à **un laboratoire pharmaceutique**.
système de pharmacovigilance et de traçabilité sous la responsabilité du pharmacien responsable (décret n° 95-566 du 6 mai 1995).



Qualité, Sécurité et Efficacité des MDS

Comme tous les médicaments :

- Soumis à une **Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** qui garantit que les MDS ont été évalués par une autorité compétente qui s'est assurée de leur conformité aux exigences de **sécurité**, de **qualité** et d'**efficacité**
- Les **Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)** et les guidelines ICH permettent de garantir que les médicaments ont été fabriqués conformément à l'AMM
- Le respect des BPF (de la responsabilité du pharmacien responsable) est vérifié par les autorités lors **des inspections**
- Tout écart aux BPF et à l'AMM peut bloquer la libération des médicaments

Pour les médicaments biologiques comme les MDS, **la sécurité biologique fait partie du dossier d'AMM**



Cadre réglementaire (1)

National / France :

En 1998, la responsabilité de la sécurité sanitaire des produits issus du sang a été confiée à :

- Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)
 - délivre une **Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** avant la commercialisation du produit,
 - surveillance de la sécurité d'emploi et contrôle la publicité auprès des professionnels de santé.



BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication publiées au JO

- garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'AMM
- Annexe 14 pour les médicaments dérivés du sang ou du plasma humain





Cadre réglementaire (2)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Européen :

EMA (European Medicines Agency)

- Évalue, coordonne et supervise le développement des **nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'Union Européenne**.
- Chargée de **l'évaluation scientifique des AMM européennes** (procédure centralisée).
- Évaluation scientifique réalisée par le **Comité des Médicaments à usage Humain (CHMP)**, avec le support des autres comités scientifiques qui peuvent faire des recommandations au CHMP selon leur domaine.
- EMA/CHMP/BWP/706271/2010 : Guideline on plasma-derived medicinal products

GMP eudralex (équivalent BPF en Français)



Pharmacopée Européenne

- Textes réglementaires dans le domaine de la **qualité et du contrôle** des médicaments humains et vétérinaires.
- Définit notamment :
 - les **critères de pureté** des matières premières (0853 pour le Plasma Humain pour Fractionnement) ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments
 - et les **méthodes d'analyses à utiliser** pour en assurer leur contrôle.
- **Référentiel opposable** régulièrement mis à jour
- Applicable à l'ensemble des états membres de l'Union européenne signataires de la Convention et complétée, pour certains états dont la France, par une Pharmacopée nationale





Cadre réglementaire (3)

International hors Europe : *exemple US*

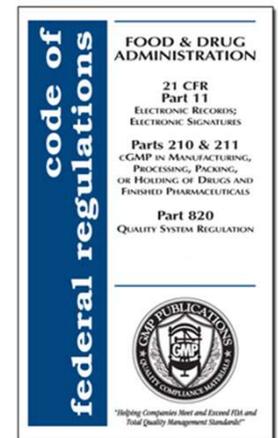


FDA (Food and Drug Administration)

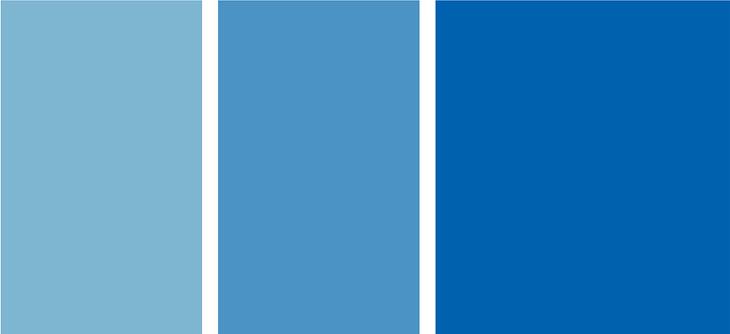
- Réglemente la **sécurité sanitaire des aliments** et de toute une gamme d'autres produits, dont les compléments vitaminés, **les médicaments** et les produits de beauté.
- Autorise, entre autres, la **commercialisation des médicaments** sur le territoire des États-Unis.

CFR : Code des règlements fédéraux des Etats Unis

- Recueil des règles et règlements généraux et permanents
- « Titre » 21 CFR : concerne la nourriture et les médicaments
- “parts” 210/211 :
 - **good manufacturing practices (GMP)** pour la fabrication, la transformation, l’emballage ou l’exploitation d’un médicament
 - pour s’assurer que le médicament répond aux exigences de la loi : sécurité, traçabilité, qualité et pureté
- Part 820 : Quality Systems Regulation (QSR) applicable aux fabricants de dispositifs médicaux

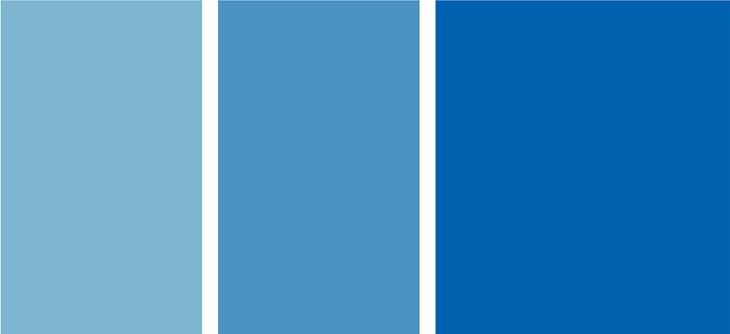


La Pharmacopée américaine (ou USP)



FABRICATION DES MDS

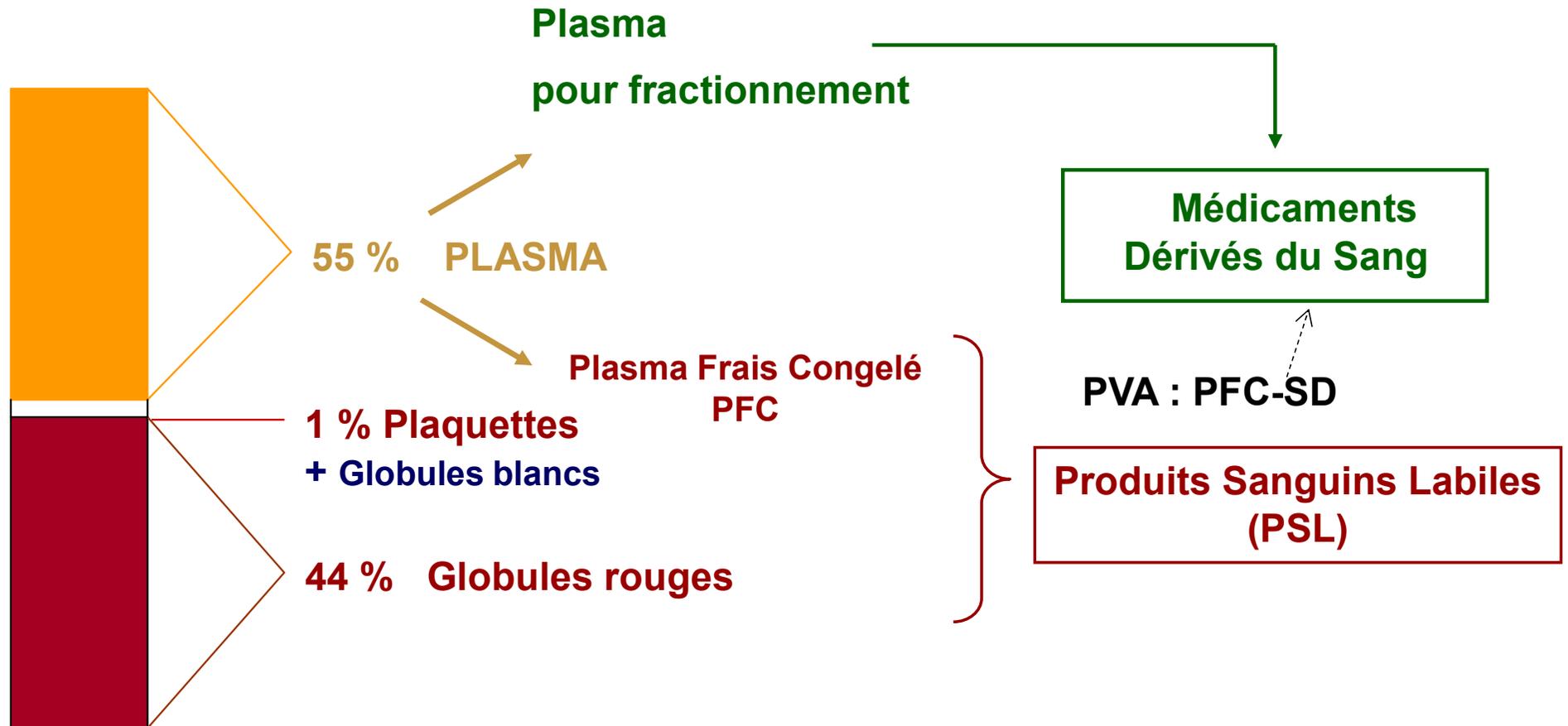
Du plasma aux médicaments



La matière première plasmatisique

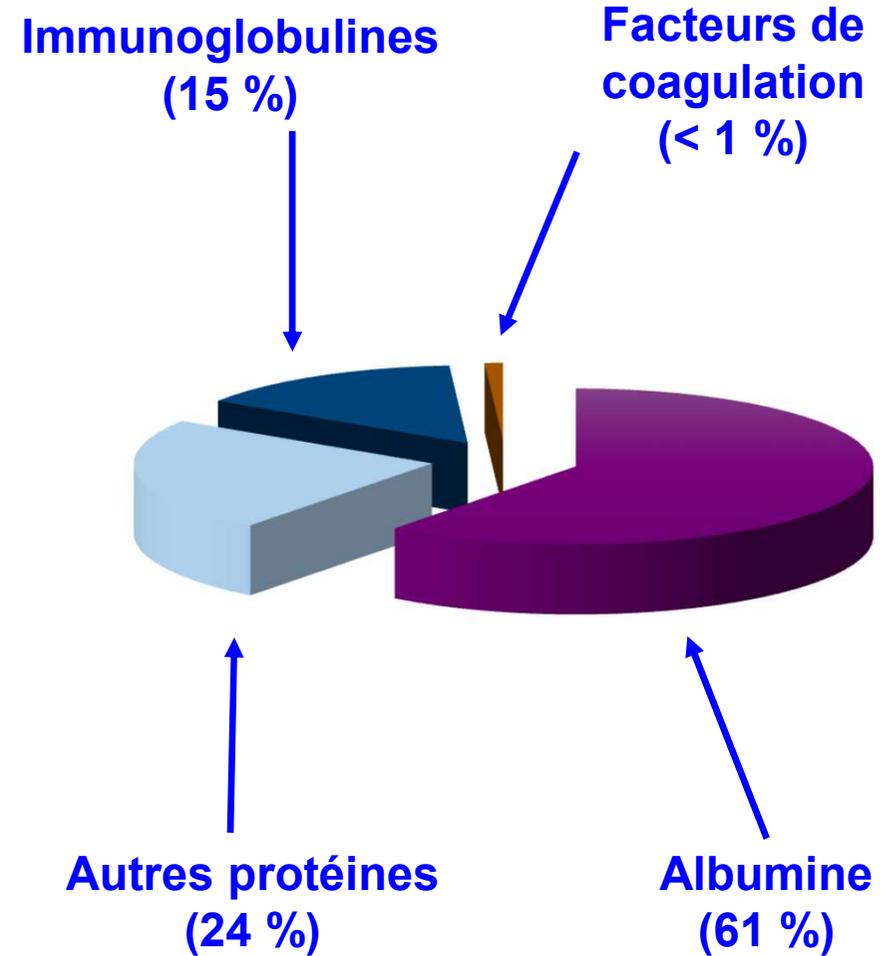
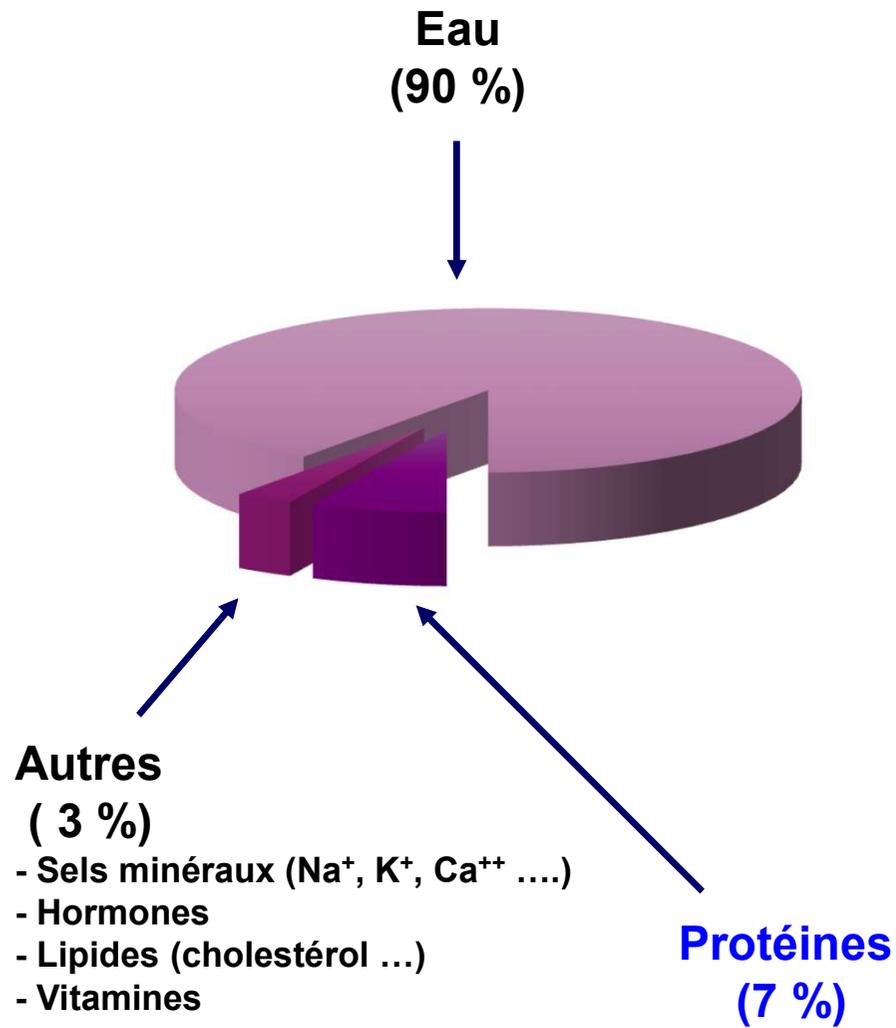


Le sang





Le plasma





Collecte du plasma

Le don de sang total

Une fois prélevé il est séparé en ses différents composants :

- Concentré de globules rouges (CGR)
- Concentré de plaquettes standards (CPS)
- Plasma

Le don d'aphérèse

Le prélèvement par aphérèse permet d'obtenir directement :

- Du plasma (plasmaphérèse)
- Des plaquettes
- Des globules blancs



Le Plasma pour fractionnement (PFF)

Après collecte, les poches de plasma sont congelées (décret publié au JO).

Deux catégories selon le délai et la température de congélation :

Caractéristiques	Catégorie 1	Catégorie 2
Température de congélation	$\leq -25^{\circ}\text{C}$	$\leq -20^{\circ}\text{C}$
Délai de congélation	≤ 24 heures au plus tard	≤ 72 heures au plus tard pour le plasma issu de sang total ≤ 24 heures pour le plasma issu d'aphérèse
Taux de facteur VIII après décongélation	$\geq 0,7$ UI/ml	-
Utilisation	Production de protéines labiles et non labiles	Réservé à la production de protéines non labiles (Ig et Albumine)



Le Plasma pour fractionnement (PFF)

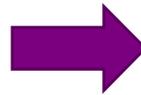
Transport congelé sous température contrôlée

A réception chez le fabricant, les poches de plasma sont :

- enregistrées (+/- étiquette RFID)
- stockées
- contrôlées
- Regroupées pour constituer un lot de plasma pour fractionnement



Réception et enregistrement



Exemple d'1 lot de 4500 L : constitué d'environ 17000 poches soit un volume réparti dans 9 à 12 caddies

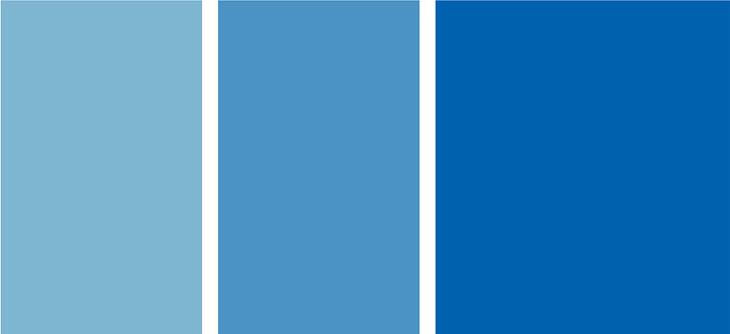




Stockage en chambre froide

Température
stockage :
 $\leq -35^{\circ}\text{C}$





Le fractionnement du plasma - les étapes de purification des protéines



Objectifs et enjeux

Qualité / Pureté :

- Purification de la protéine d'intérêt + protéines copurifiées

Respect de l'Efficacité :

- Respect de l'activité biologique
 - ex : Activité coagulante (FVIIIc, FIXc...)
- Respect de l'intégrité de la molécule
 - ex : Fragment Fc des IgG, Multimères du FvW...

Garantir Sécurité / Innocuité

- Molécule :
 - Absence d'activation (FC) ex : absence FVIIIa (rapport FVIIIc / FVIIIa)
 - Absence de néo antigènes (immunogénicité, inhibiteurs)
- Préparations injectables : STERILITE, APYROGENICITE (absence de substances pyrogènes dont les endotoxines)
- **Sécurité Biologique**
 - Matière première d'origine biologique



Le fractionnement du plasma

Méthode physico-chimique qui permet de séparer les différentes protéines du plasma.

Réalisé sur des volumes importants de plasma de plusieurs milliers de litres (> 10 000 dons):

- 1 litre de plasma contient seulement 60 à 80g de protéines (7%)

Les poches de plasma sont découpées, mélangées et soumises aux procédés de fabrication des MDP.



Le fractionnement du plasma

Le fractionnement de Cohn :

- Biochimiste américain qui a mis au point la première méthode de fractionnement du plasma sanguin en divers constituants.
- Méthode basée sur la solubilité de protéines dans l'éthanol à basse température.

Cette technique est toujours utilisée mais a été modifiée puisqu'elle est maintenant précédée d'une cryoprécipitation et complétée par d'autres techniques de séparation et de purification :

- Précipitations
- Chromatographies
- Ultrafiltration
- Filtrations

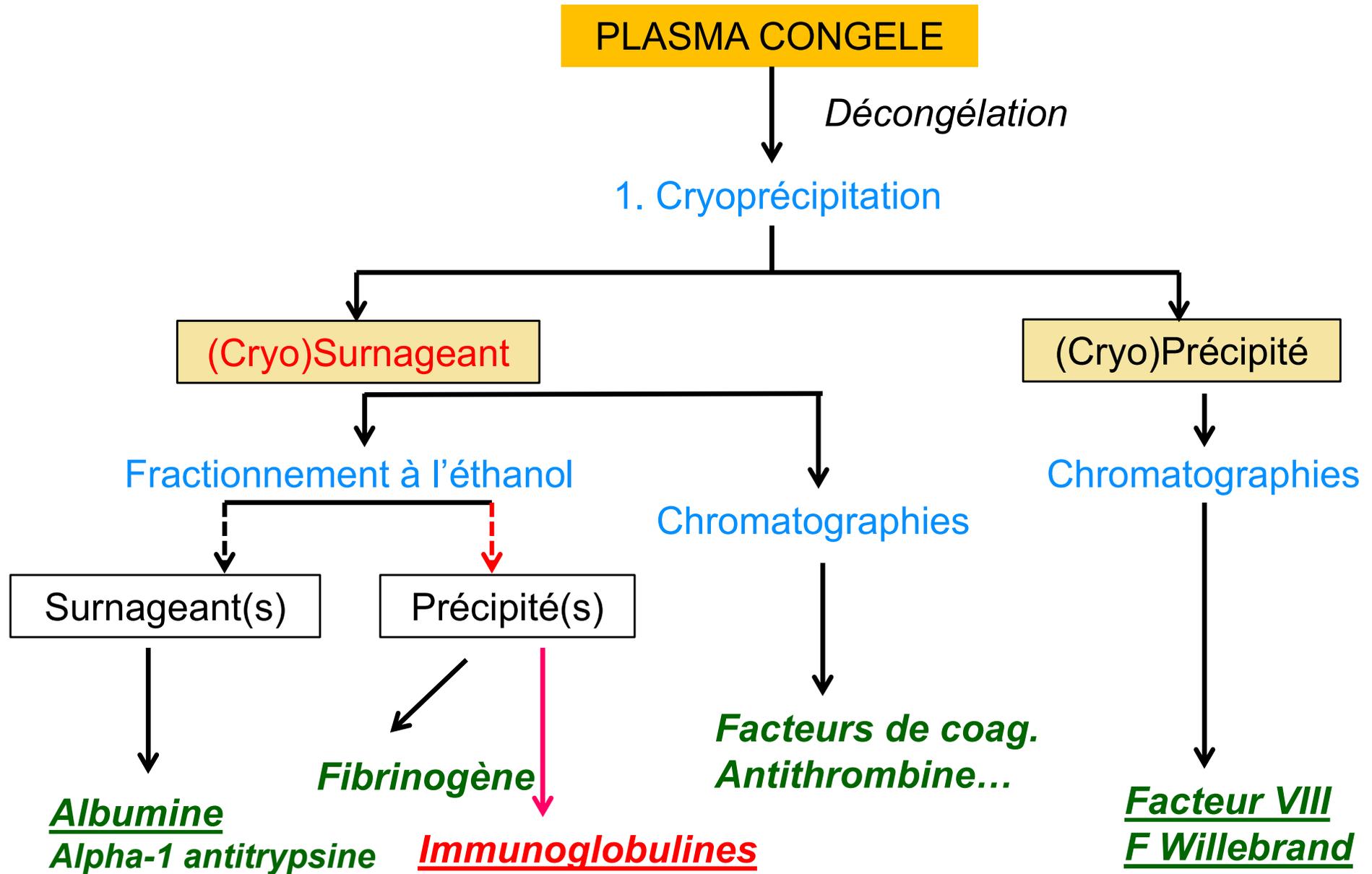
Procédés de fabrication longs :

- 2,5 mois à plus de 5 mois
- Possibilité de stockage à des étapes intermédiaires



Schéma synthétique

➤ Chaque médicament à son procédé de fabrication





1^{ère} étape : la cryoséparation



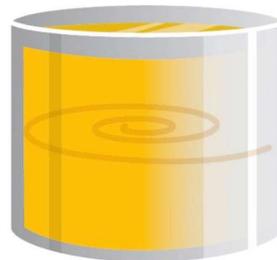
CRYOSEPARATION

Le CRYOSURNAGEANT est séparé du CRYOPRECIPITE qui se forme lors de la décongélation

CRYOSURNAGEAN



Liquide jaune clair d'où seront extraites **les immunoglobulines**, l'albumine et d'autres protéines



CRYOPRECIPITE



Pâte jaune clair d'où seront extraits le Facteur VIII et le Facteur Von Willebrand



La Cryoprécipitation



Principe : Décongélation rapide à température contrôlée, à froid (0-2°C)

Ouverture des poches sous flux d'air laminaire





Découpe automatisée

Robots de découpe de bouteilles (ou poches) plasma

■ Avantages :

- Sécurité du manipulateur
- Débit
- Reproductibilité

■ Inconvénients :

- Format du contenant
- Déformation à la congélation
- Nettoyage entre chaque lot de découpe (contamination croisée)





La cryoprecipitation (suite)



Puis centrifugation pour séparer le surnageant du cryoprécipité



Le Fractionnement à l'éthanol (1)

Précipitations successives d'un mélange de plasma (cryosurnageant) et d'éthanol

Repose sur le fait que les protéines ont une solubilité variable en fonction de certains paramètres modifiant l'environnement physicochimique

- pH
- Force ionique
- Concentration en éthanol
- Température
- Concentration en protéines



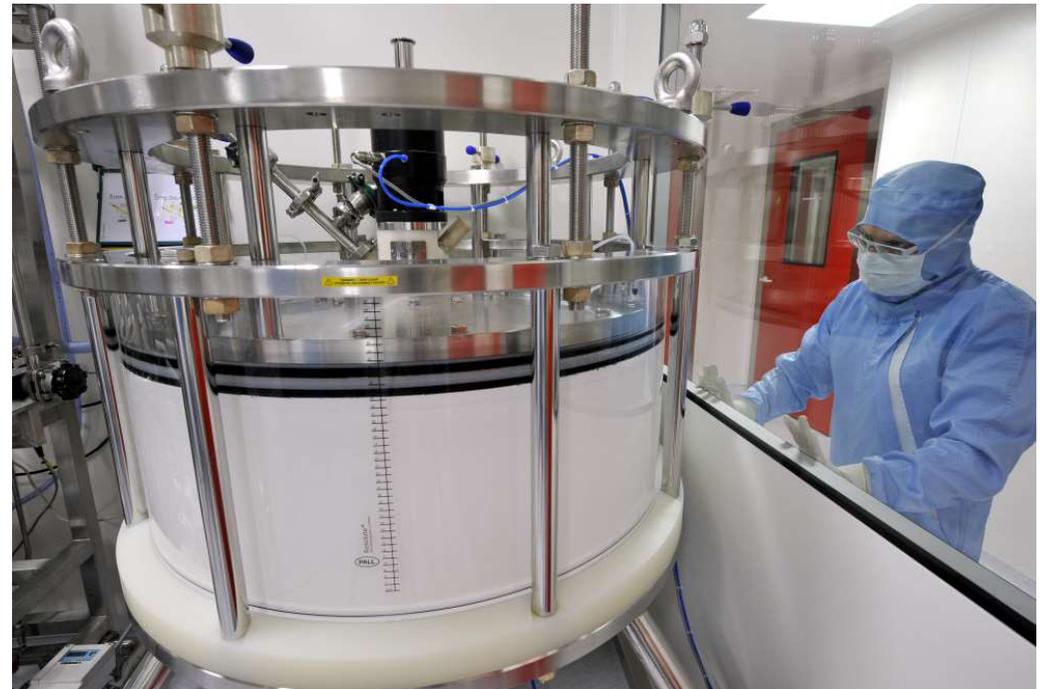


Les chromatographies (1)

Permettent de séparer les différents composants d'un mélange par adsorption et partition

3 types de chromatographies :

- Échange d'ions (selon la charge électrique)
- Affinité (adsorption)
- Tamisage moléculaire (exclusion stérique selon la taille des molécules)

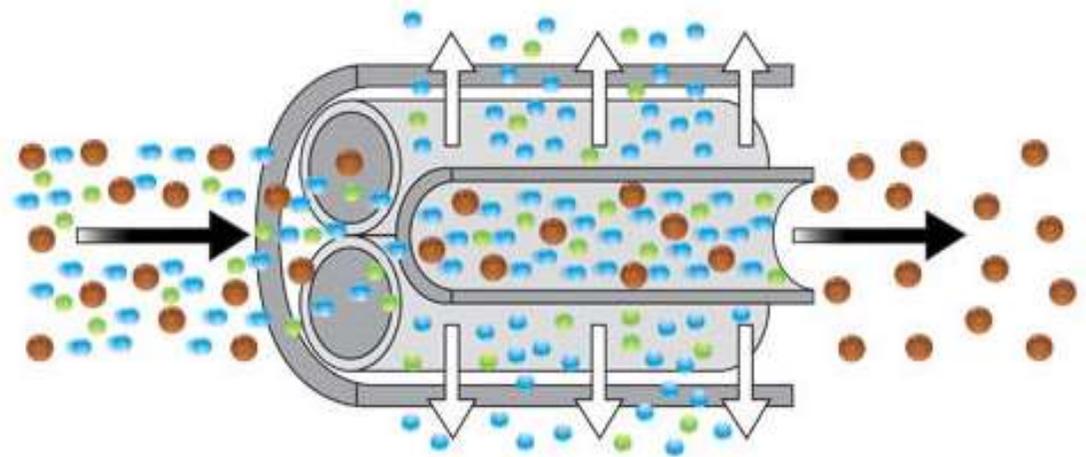




L'Ultrafiltration (1)

Éliminer les adjuvants de fabrication

- Les traces d'éthanol
- acides,
- bases,
- sels (tampons),
- etc...



Concentrer les protéines



Bati d'ultrafiltration (2)





Filtrations

Filtration en profondeur

Filtration clarifiante

➤ élimination de particules, agrégats insolubles...

Filtration stérilisante sur membranes de $0,2 \mu\text{m}$: bactéries, levures...

- en cours de fabrication : maîtrise du risque bactérien (et endotoxines)
- **produit final avant répartition**



Filtre Presse

Le filtre presse permet de séparer un mélange solide-liquide et de récupérer

- soit le surnageant (liquide)
- soit le précipité (solide)





Les laboratoires de contrôles

Tout au long du processus de fabrication et sur le produit fini

Encadrent l'ensemble des opérations de fabrication du produit => **garants des BPF**

Vérifient la **pureté**, la **qualité**, la **sécurité** du médicament à différentes étapes de fabrication => conformité par rapport aux spécifications

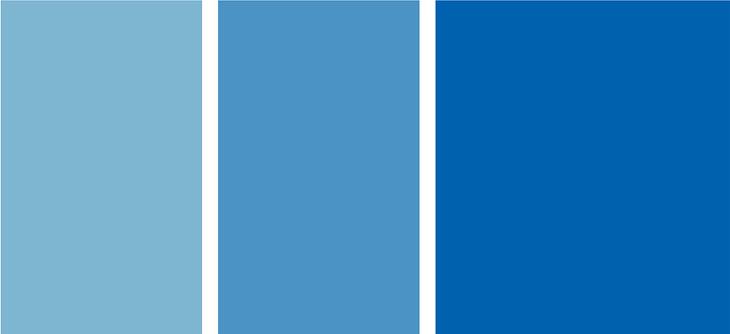
Les contrôles dits « libérateurs » permettent de libérer ou non un lot de médicaments, sur la base de sa qualité.

Ces contrôles sont **décrits dans le dossier d'AMM du produit**



- Biochimie et chimie
- Microbiologie
- Virologie
- Immunologie
- Hémostase

Les laboratoires de contrôle



La mise en forme pharmaceutique



La mise en forme pharmaceutique

C'est la phase finale de fabrication



Le médicament est formulé, réparti et de nouveau contrôlé



La libération pharmaceutique



Chaque année plus de 1,2 million de flacons de médicaments est libéré.
La majeure partie d'entre eux est lyophilisée



La mise en forme pharmaceutique

La répartition aseptique

consiste à répartir les médicaments produits en vrac dans les flacons

réalisée dans des zones particulièrement sécurisées pour éviter toute contamination à ce stade critique de la production.



La répartition aseptique

La lyophilisation

consiste à retirer l'eau des flacons par sublimation, afin d'assurer la **stabilité du médicament**.

Il faut compter entre 48 heures et 1 semaine pour la lyophilisation.



La lyophilisation

Le conditionnement

Les produits sont conditionnés dans des entrepôts pharmaceutiques dédiés.



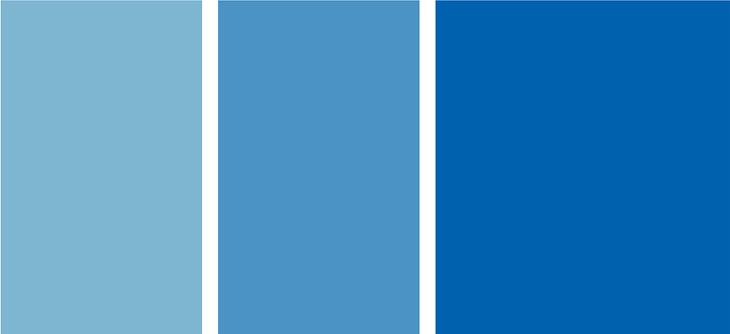
Le conditionnement



La libération pharmaceutique

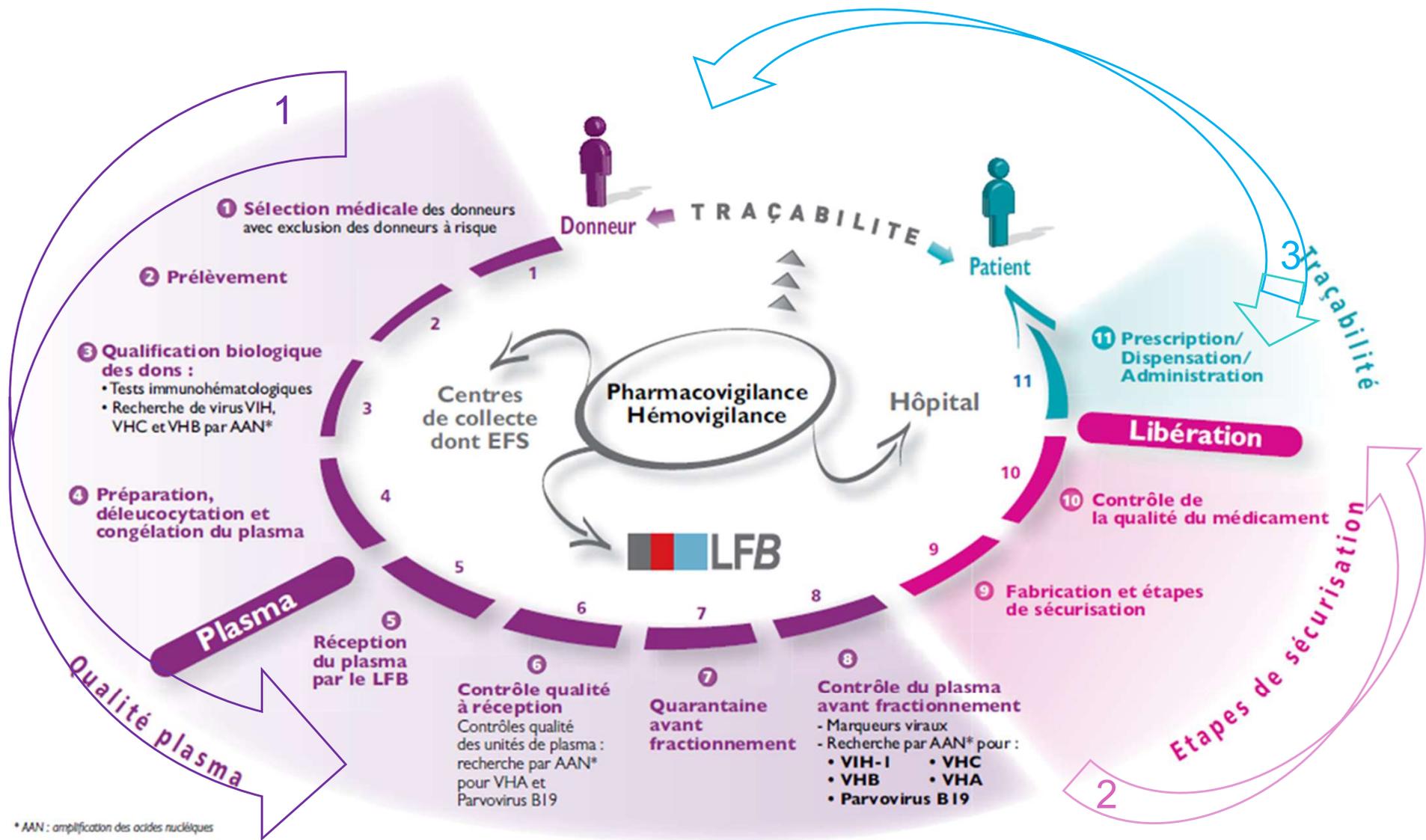
Revue de tous les résultats de contrôle et de leurs conclusions

Revue du dossier de fabrication et analyse des déviations associées



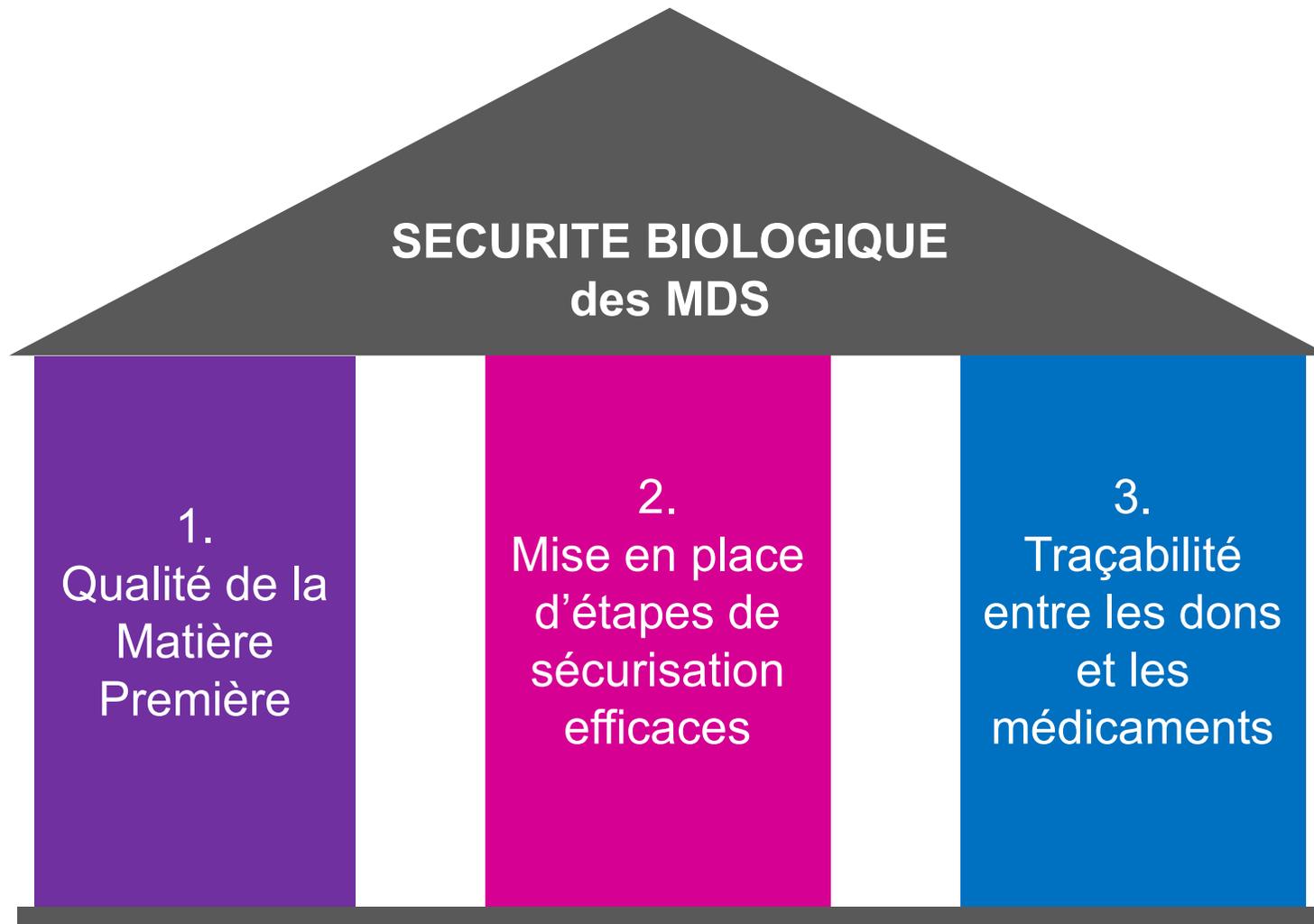
SECURISATION BIOLOGIQUE des MDS

Un ensemble de mesures du donneur au patient





Qualité et Sécurité Biologique des MDS : 3 piliers

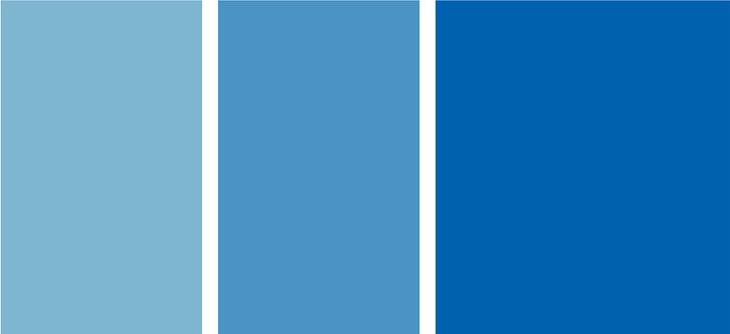




Matière biologique et Agents pathogènes

Divers agents infectieux peuvent être présents dans le sang collecté:

- bactéries
- *parasites (sensibles à la congélation)*
- **virus**
- **prions**



La sécurisation bactérienne

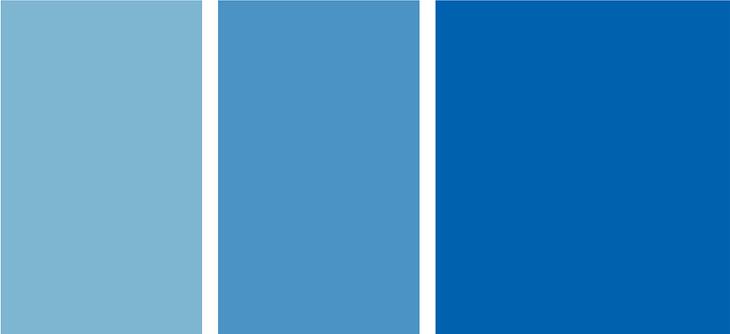


Gestion du risque bactérien

Tout au long du processus de fabrication

Etapes de filtration stérilisante (0,22 μm) afin d'éliminer le risque de prolifération bactérienne

Filtres à usage unique dont l'efficacité est testée après chaque utilisation afin de valider l'étape de stérilisation.



La sécurisation virale



Les virus

Les virus se distinguent en 2 sous-groupes :

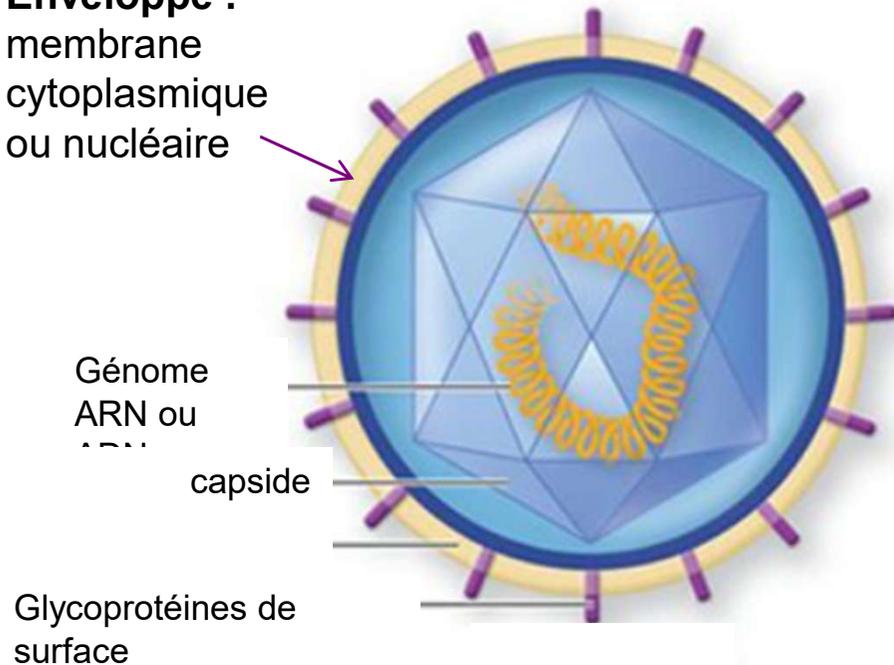
- Les virus enveloppés
- Les virus non enveloppés

➤ Impact sur l'efficacité des étapes de sécurisation



Structure générale: virus enveloppé vs non enveloppé

Enveloppe :
membrane
cytoplasmique
ou nucléaire



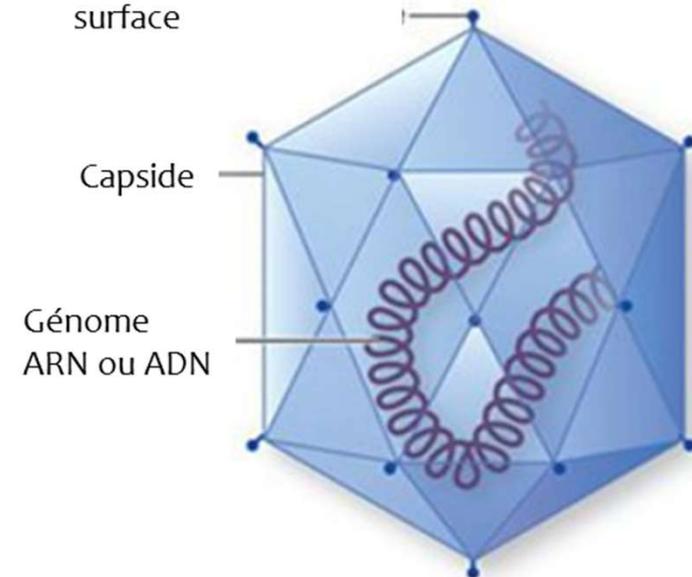
Virus enveloppé

Enveloppe :

- cible pour les traitements physico-chimiques (faible résistance à l'inactivation)
- taille plus importante (> 40 nm)

VIH, VHB , VHC, (ChikV, Zika, SARS-CoV 2)

Glycoprotéines de
surface



Virus non-enveloppé

Absence d'enveloppe :

- résistance aux traitements physico-chimiques
- petite taille (< 50 nm)

Parvo B19, VHA and VHE

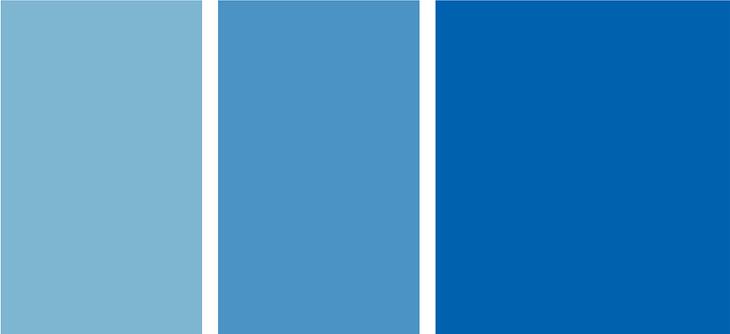
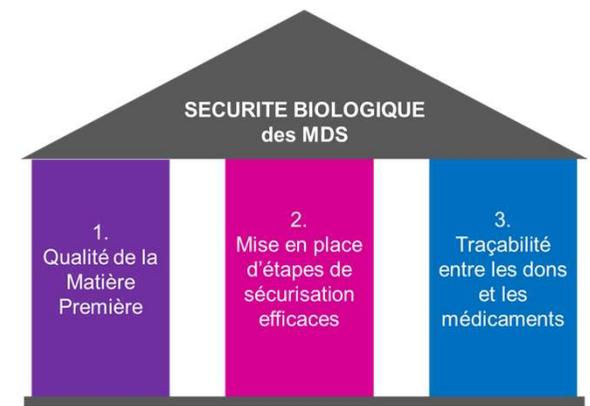


Virus potentiellement transmissibles par les MDS*

Si (i) présence et durée d'une virémie
(ii) présence du virus dans le plasma (extra cellulaire) ...

VIRUS PRESENTS DANS LE SANG	FAMILLE	GENOME	TAILLE (nm)	ENVELOPPE	RISQUE THÉORIQUE MDP*
VIH 1/2	retroviridae	ARN	80-100	OUI	O
HTLV I/II	retroviridae	ARN	80-100		N
VHB	hepdnaviridae	ADN	42		O
VHC	flaviviridae	ARN	50-70		O
WNV, ChikV, ZikaV, dengue...	Arbovirus ...	ARN	50-70		O
Herpesvirus (CMV, HSV, HHV-8 ...)	herpesviridae	ADN	150-200		N
VHA	picornaviridae	ARN	25-30	NON	O
Parvo B19	parvoviridae	ADN	18-24		O
VHE	hepeviridae	ARN	27 - 33		O

*avant l'introduction de mesures efficaces (inactivation ou élimination virale, détection)



PILIER 1 :
Le contrôle de la matière première

Three vertical bars of increasing blue intensity are positioned to the left of the main text box.



Qualité de la matière première

Le plasma destiné à la fabrication des MDP fait l'objet d'une qualification répondant aux critères du Plasma master File (PMF) introduit par la Directive 2003/63/CE.

Ce dossier regroupe toutes les données scientifiques requises sur la qualité et l'innocuité du plasma humain utilisé comme matière première pour la fabrication des médicaments

- les critères de sélection et d'exclusion des donneurs,
- les centres de collecte et dates d'audit par les autorités de santé,
- les données épidémiologiques portant sur les maladies infectieuses transmissibles par le sang,
- les centres de contrôle des dons,
- **Les contrôles obligatoires et additionnels réalisés dont contrôles virologiques (sérologiques et NAT)**
- les conditions de stockage, conservation et transport
- le système mis en place pour assurer la traçabilité de chaque don, depuis l'établissement de collecte jusqu'au produit fini et inversement

Ce PMF est un dossier distinct du dossier d'AMM



Contrôle virologique des dons : exemple de la France

Qui /Quoi	Echantillon	VIH	VHC	VHB	VHA	PV B19
 /QBD	Dons Individuels	Ac anti-VIH-1+2	Ac anti-VHC	Ag HBs	-	-
	Dons Individuels (/petits pools)	ARN VIH-1	ARN VHC	ADN VHB	-	-
 /CQ à réception	Pools (échantillons)	-	-	-	ARN VHA	ADN B19
	Lot de PPF (PMH)	Ac anti-VIH-1+2 ARN VIH-1	ARN VHC*	Ag HBs ADN VHB	ARN VHA	ADN B19**

* Ph Eu, Plasma pour Fractionnement (≤ 100 UI /ml)

** Ph Eu, Plasma pour IgG Anti Rhesus D ($\leq 10^4$ UI/ml)



Réduction du Risque Résiduel transfusionnel en France

Risque résiduel = Taux d'incidence du virus x (Fenêtre Silencieuse / 365)

Virus	Durée Fenêtre Silencieuse (jours)		
	Sérologie	NAT < 2010	NAT >2010
HIV	22	12	9 (0 - 25)
HCV	66	10	7 (0 – 35)
HBV	45 (AgHBs)	NA	22 (10 – 44)

Calculé par période de 3 ans

Risque résiduel (2,5 M de dons /an)	HIV	HBV	HCV
1992-1994	1 /599 000	1/113 000	1/217 000
<i>2001 Mise en place du NAT</i>		<i>HIV et HCV en MP</i>	
2003-2005	1 /2,6 M	1/1,7 M	1/6,5M
<i>2010 Mise en place du NAT</i>		<i>HIV, HCV et HBV unitaire</i>	
2020-2022	1 /14,2 M (1/5 ans)	1/3,8 M (1/1 an)	1/42,7 M (1/16 ans)



Dépistage du parvovirus B19 et du HAV

A réception des dons chez le fabricant si non réalisé en amont par le centre de collecte :

- Par des techniques de biologie moléculaire (NAT)
- Sur des mini ou super-pools avant mise en œuvre du plasma et sur les lots de plasma pour fractionnement

Objectif :

- Diminuer le risque vis-à-vis de petits virus non-enveloppés plus résistants aux traitements physico-chimiques
- Diminuer la charge virale initiale dans les lots de plasma pour fractionnement

➤ **Maitriser l'efficacité des étapes de sécurisation biologique**

Au LFB :

- Depuis 1996 : Parvo B19 et 2000 : VHA



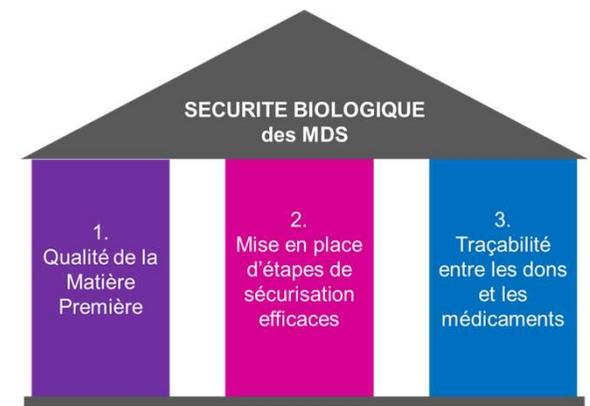
Quarantaine plasma

Minimum 45 à 60 jours à partir de la date de collecte du don

- S'assurer que le don de plasma n'a pas été prélevé pendant la fenêtre silencieuse.

Période d'observation permettant la descente d'informations d'**hémovigilance** concernant :

- un donneur (**post-don**)
- ou un receveur de PSL en cas de don de sang total (**post-transfusionnelle**)



pilier 2 : Étapes de sécurisation efficaces



Guideline on plasma-derived products



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH
EMA/CHMP/BWP/706271/2010

La réglementation européenne :

EMA/CHMP/BWP/706271/2010 – Feb 2012 (traduction de l'anglais)

... recommande que les procédés de fabrication des MDP intègrent des étapes d'inactivation ou d'élimination virale efficaces vis-à-vis d'une large gamme de virus ayant des propriétés physico-chimiques diverses...

*... il est recommandé, dans la plupart des cas, d'intégrer **deux étapes d'inactivation/d'élimination virale, complémentaires dans leur mode d'action** ...*

*... au minimum, **une des étapes devrait être efficace sur les virus non-enveloppés.***



Modes d'action

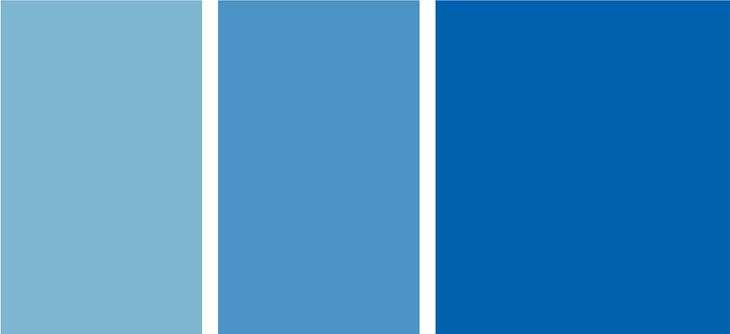
ETAPES CONTRIBUTIVES :

Inhérentes au procédé de fabrication pour la purification des protéines (Fractionnement éthanolique, chromatographies, filtrations)

PARTITION des virus : association des virus à des fractions éliminées au cours du procédé de fabrication (élimination et inactivation)

ETAPES SPECIFIQUES :

- **INACTIVATION VIRALE** : destruction de l'infectiosité des virus
 - Traitement Solvant - Détergent*
 - Chauffage*
 - pH acide (IV Ig)*
- **ELIMINATION VIRALE** : séparation (physique) entre les agents infectieux et le produit
 - Nanofiltration (35, 20 ou 15 nm)*



Inactivation virale



Traitement SOLVANT-DETERGENT (SD)

- **Procédé chimique**
- Action combinée d'un Solvant (TnBP – 0,3%) et d'un Détergent (polysorbate ou tween 80, triton X100...)
 - à une température contrôlée, pendant un temps donné (6 heures le + souvent), sous agitation
 - élimination du S/D (extraction, chromatographie, UF...)
- **Efficacité et Robustesse démontrées sur tous les virus enveloppés dont les pathogènes majeurs humains : VIH, VHB, et VHC**
- inactivation complète et immédiate des VE, par destruction de l'enveloppe lipidique
- efficacité confirmée en conditions volontairement modifiées (ex 1/10 [SD])
- Respect du principe actif donc applicable à presque tous les MDS dont **Gammatétanos**
- Efficacité sur les virus émergents enveloppés comme les arbovirus : ChikV, ZikaV, WNV...



Traitements par Chauffage

Procédés thermiques

Pasteurisation : chauffage à 60°C - 10 hrs - forme liquide

- dans le récipient final : Méthode de Référence pour les Solutions d'Albumine (Ph.Eur.)
- en cours de fabrication pour d'autres produits

Chauffage à sec : chauffage à 80°C - 72 hrs - produit lyophilisé

- en complément d'autres étapes comme le SD (produits à 2 étapes)
- **Efficacité dans l'inactivation des virus pathogènes majeurs (VIH, VHC, VHB) et des virus non enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19**
- Efficacité augmentée par addition de stabilisants (caprylate, AA, sucres...)



Traitement à pH acide

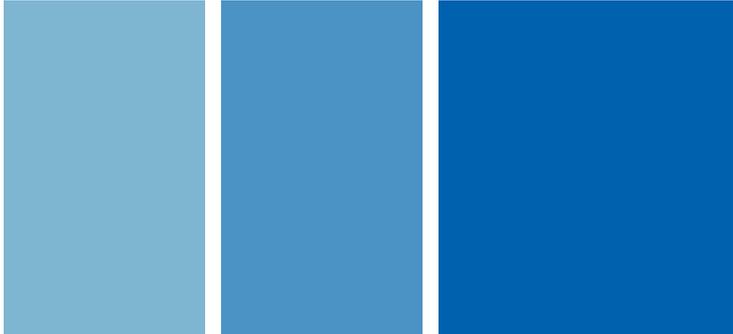
Incubation des solutions d'Ig à pH acide (4 - 4,25)

- en présence de pepsine,
- à température définie (35 - 37°C)
- 20 – 24 heures



Traitement des préparations d'Immunoglobulines destinées à l'administration par voie Intraveineuse (IV), comme **IVHeBex** avec un double objectif :

- Tolérance avec sa capacité à inhiber le pouvoir anti-complémentaire des Ig en dissociant les agrégats
- Inactivation virale avec son efficacité vis-à-vis des virus enveloppés et certains non enveloppés

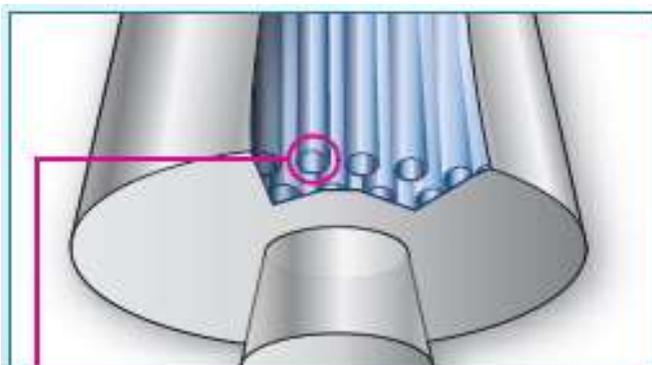


Elimination virale



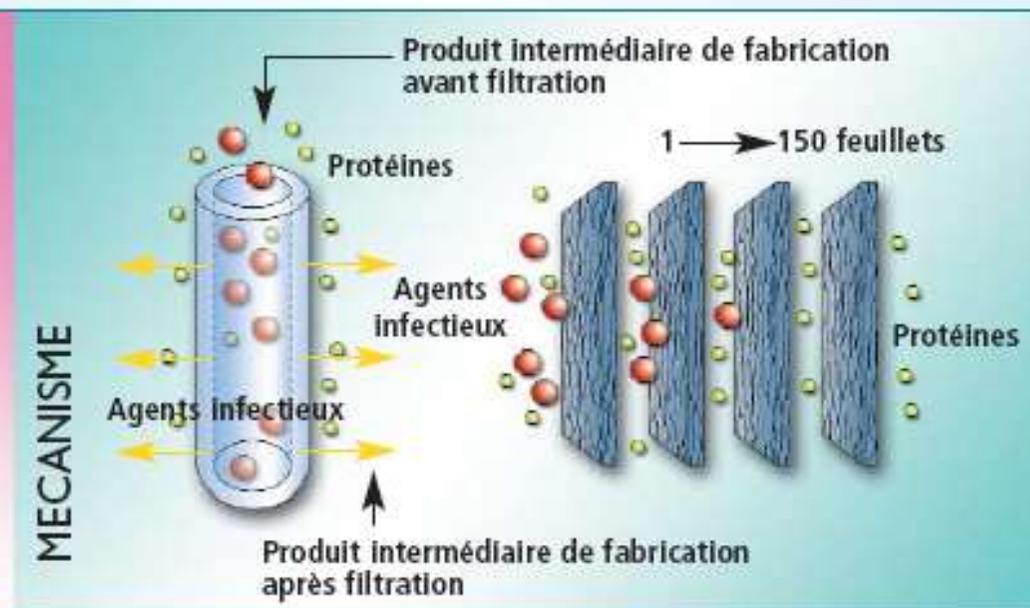
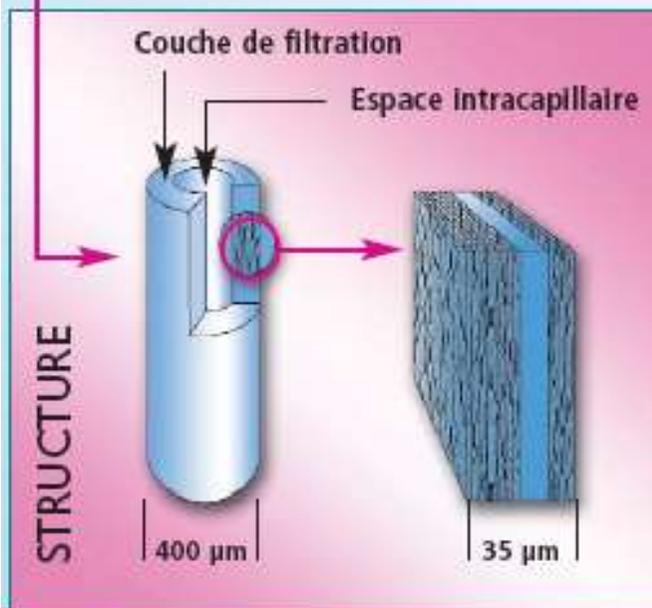
La Nanofiltration

Rétention des particules infectieuses virales et prion
Pas d'adsorption des protéines



Taille des pores des nanofiltres utilisés par le LFB :

- Nanofiltre 35N : 35 ± 2 nm
- Nanofiltre 20N : 19 ± 2 nm
- Nanofiltre 15N : 15 ± 2 nm





Nanofiltres ASAHI PLANOVA®

- Filtres à usage unique
- Contrôle de l'intégrité du filtre après utilisation



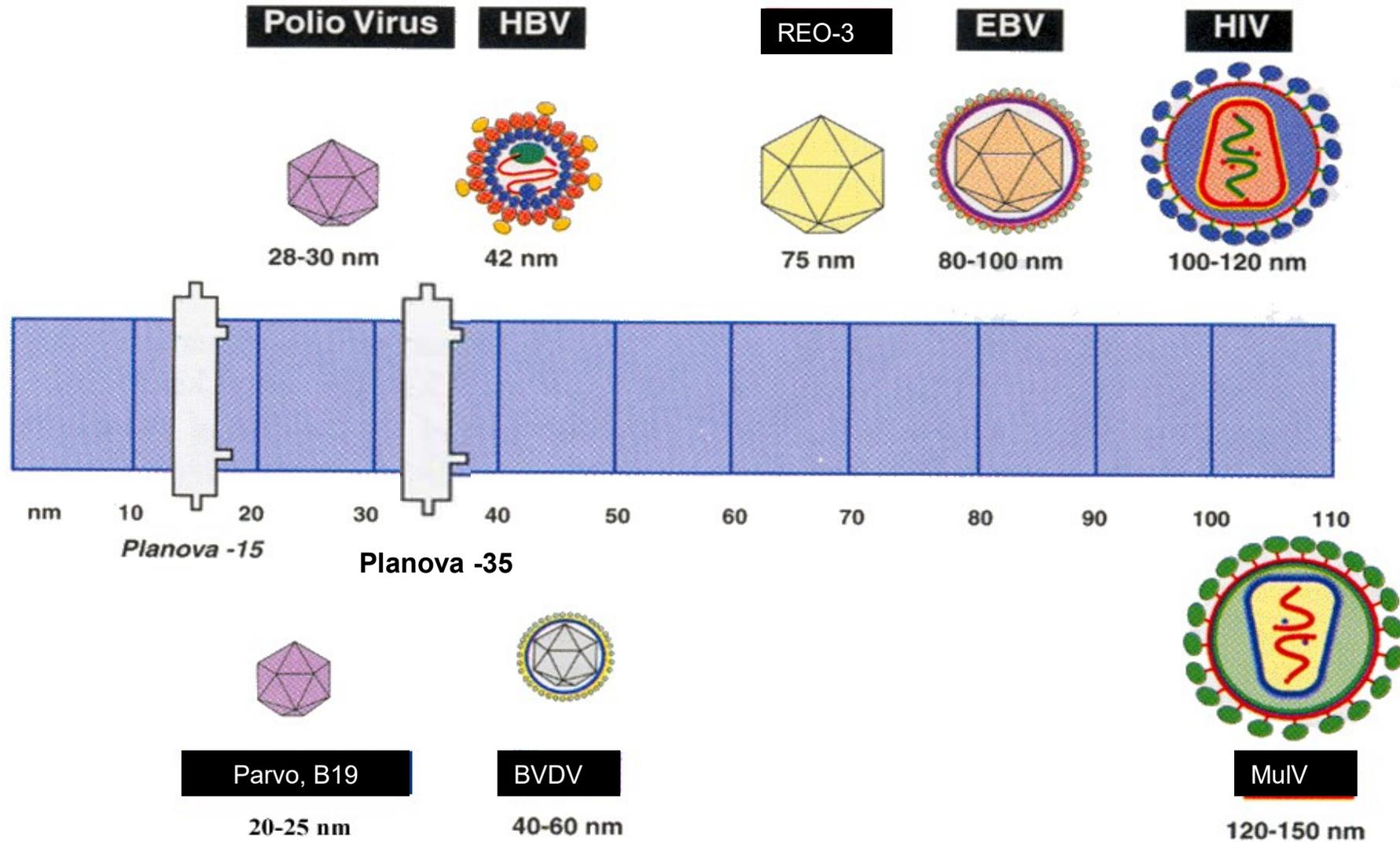


Séquence de Nanofiltration





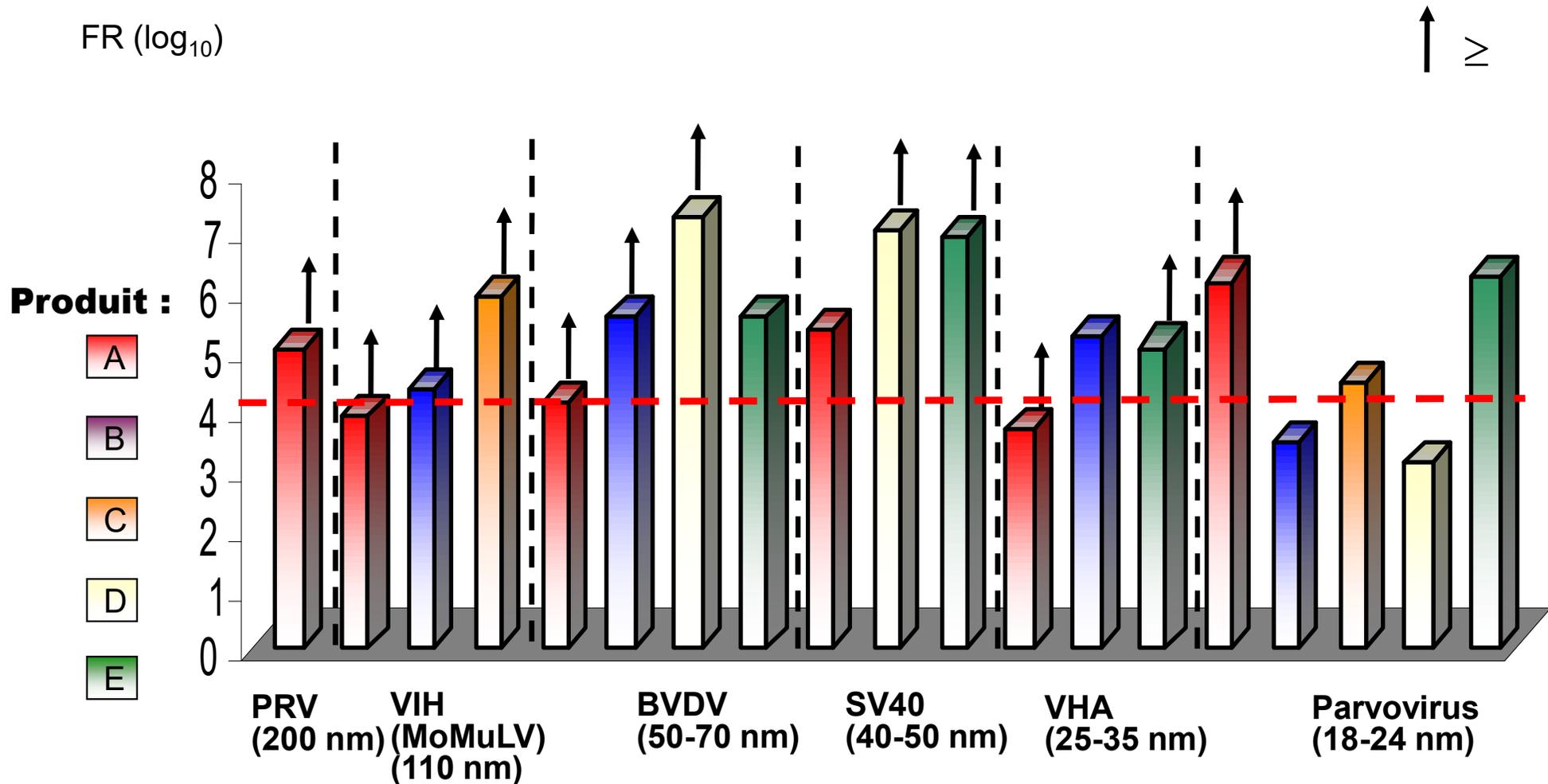
Nanofiltration et taille des virus



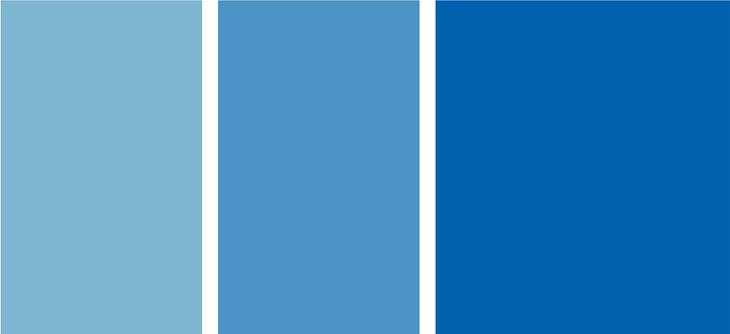
From Nature Biotechnology, May 1996



Efficacité de la nanofiltration 15N fonction de la taille du virus et du produit



> **Immunoglobulines polyvalentes** : Tégéline 35N et Clairyg 50 - 20N



Validation des étapes de sécurisation virale

Dossier d'AMM



Paramètres de validation

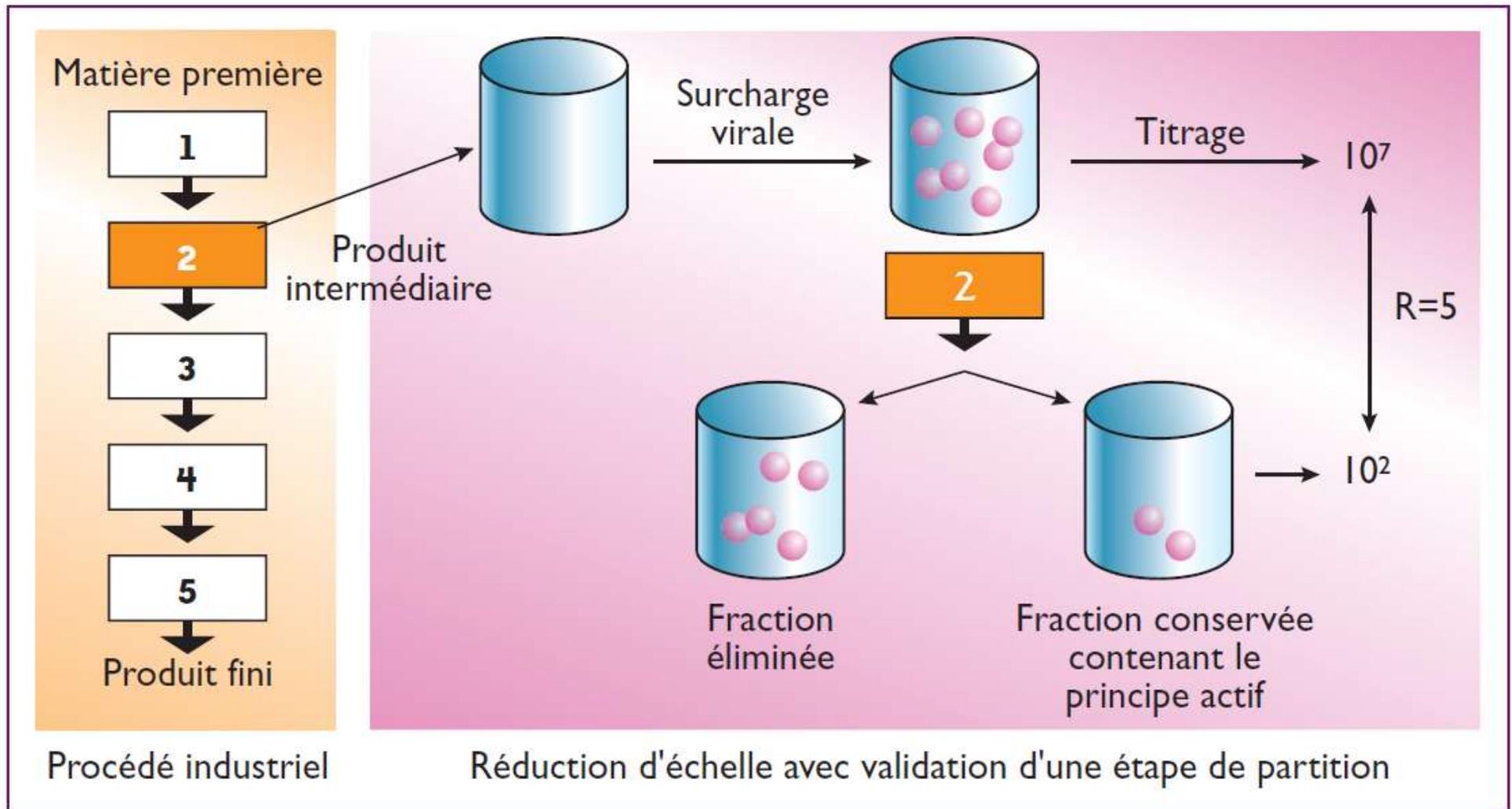
Cette validation est réalisée sur les virus eux même ou, lorsqu'ils ne sont pas cultivables pour effectuer un **test d'infectiosité**, sur **des virus modèles** qui ont les mêmes propriétés que le virus d'intérêt

Choix du virus en fonction de l'étape à valider :

- Famille
- Propriétés physico-chimiques
- Taille...

Selon les guidelines européennes sur la validation des étapes de sécurisation virale (CPMP/BWP/268/95)

Validation à échelle réduite (Nfg EMEA 268/95)





Facteur de réduction (FR – \log_{10})

Formule

$$\text{FR} = \log_{10} \frac{\text{charge virale } \mathbf{initiale} \text{ avant l'étape}}{\text{charge virale } \mathbf{résiduelle} \text{ après l'étape}} = \log \frac{C0 \times V0}{C1 \times V1}$$

C0 = titre viral avant l'étape

V0 = volume avant l'étape

C1 = titre viral après l'étape

V1 = volume après l'étape

Interprétation

FR < 1 → pas significatif

FR ≥ 4 → étape efficace

FR Global :

- Addition des différents facteurs de réduction d'un procédé de fabrication
- Pas de cumul des FR des étapes d'inactivation/élimination virale dont le mécanisme d'action est identique

Exemple d'une immunoglobuline

Virus*		Virus enveloppés			Virus non enveloppés			
		VIH-I	BVDV	PRV	SV-40	EMCV	VHA	PPV
Modèle de		VIH	VHC	Virus ADN Enveloppé (HBV)	Virus résistant à ADN	VHA		Parvovirus B19
Etapes spécifiques	Traitement SD	≥ 5,0	≥ 4,4	≥ 4,9	NA	NA	NA	NA
	Nanofiltration 20 nm	≥ 6,4	≥ 6,4	≥ 6,4	≥ 4,8	≥ 5,9	NT	3,5
Etapes contributives	Fractionnement acide caprylique	≥ 4,0	5,1	≥ 5,0	NT	6,1	≥ 5,6	3,9
	Chromatographie d'échange d'ions	NT	NT	NT	NT	1,3	NT	3,8
	Produit final : incubation à faible PH dans le container final	4,0	3,2	NT	NT	NT	NT	NT
	Produit final : capacité de neutralisation du virus par les anticorps	NA	NA	NA	NA	NA	3,3	NA
Facteur de réduction global		≥ 19,4	≥ 19,1	≥ 16,3	≥ 4,8	≥ 13,3	≥ 8,9	11,2

NT : Non Testé ; NA : Non Applicable.

Résumé : étapes de sécurisation virale selon la réglementation



Plasma

Pré-purification

Inactivation Virale (1^{ère} étape)

Purification / Elimination SD

**Elimination Virale (2nde étape)
efficace virus NE**

Formulation / Répartition aseptique / (Lyophilisation)

**3^{ème} étape :
Chauffage à sec**

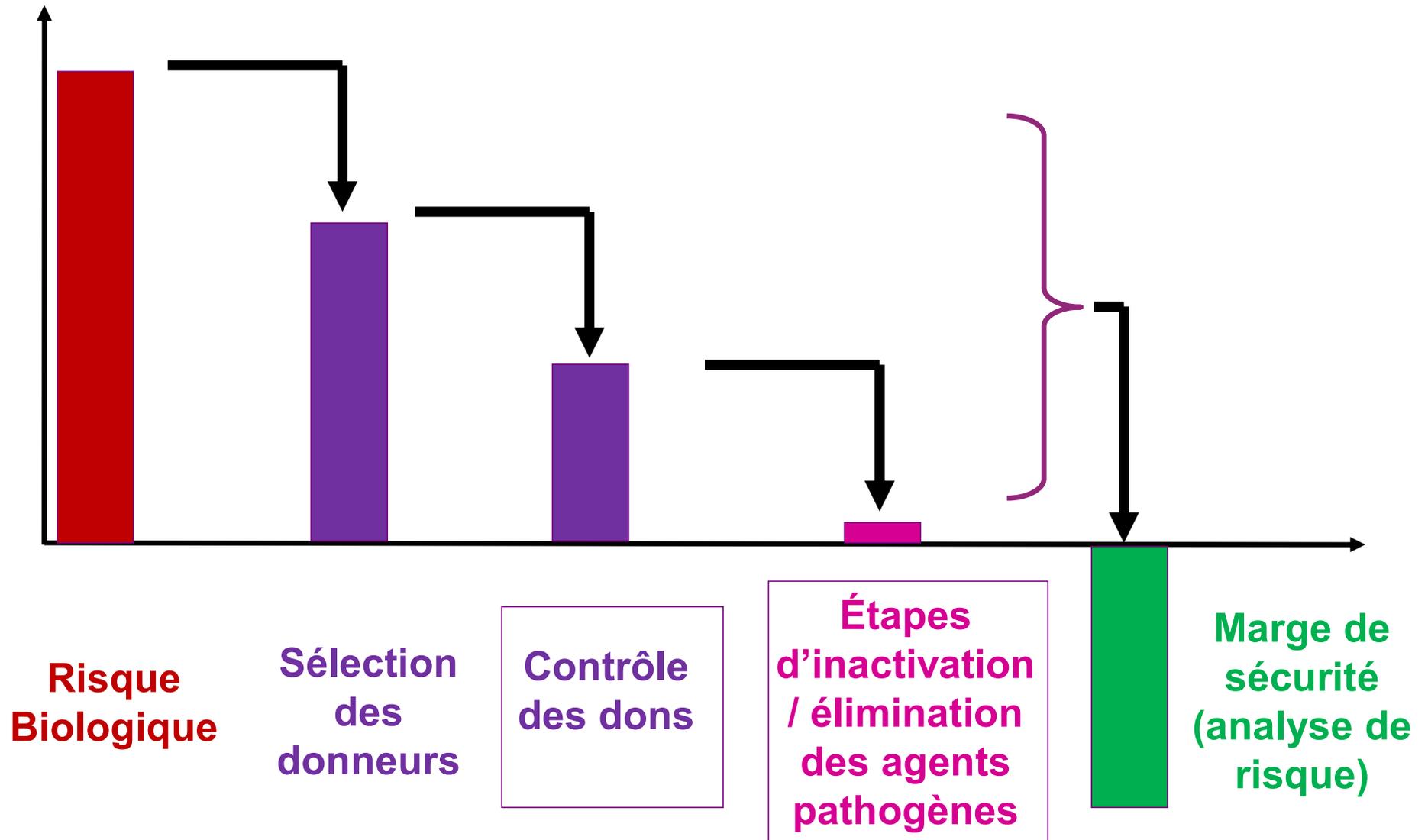
MDP

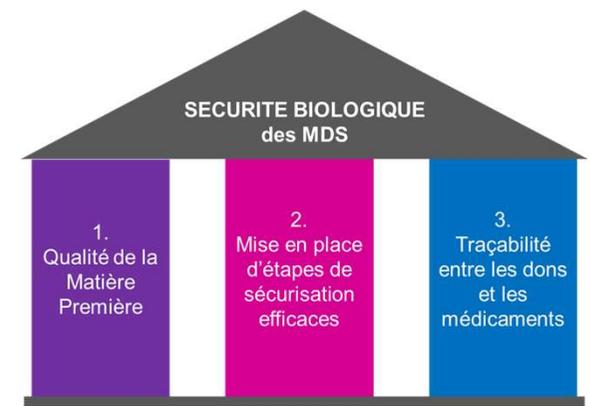


- Cryoprécipitation,
- Précipitations (éthanol, caprylique, ...)
- Traitement S/D
- Pasteurisation
- pH acide
- Chromatographies
- Nanofiltration
- Ultrafiltration



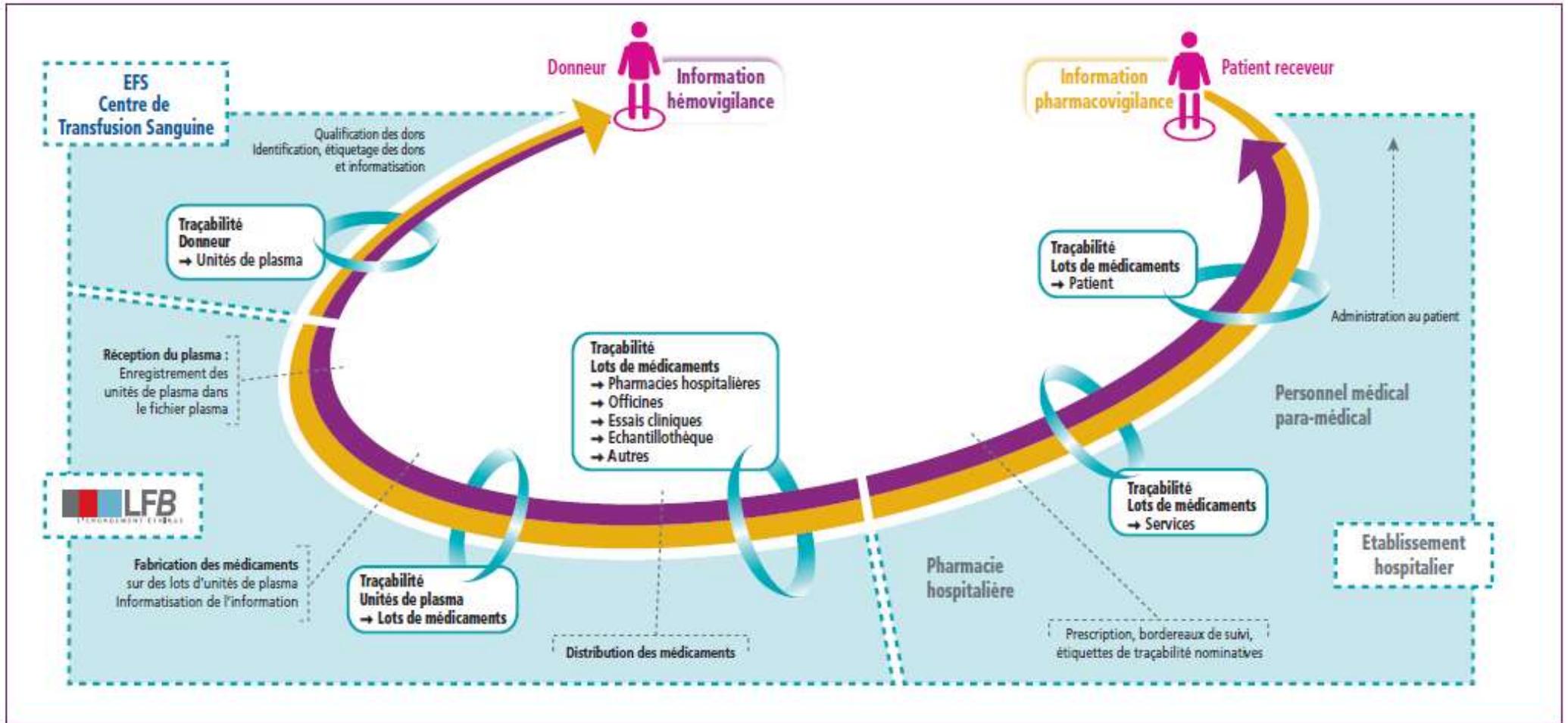
Sécurité Biologique





pilier 3 : La traçabilité

Traçabilité (1)





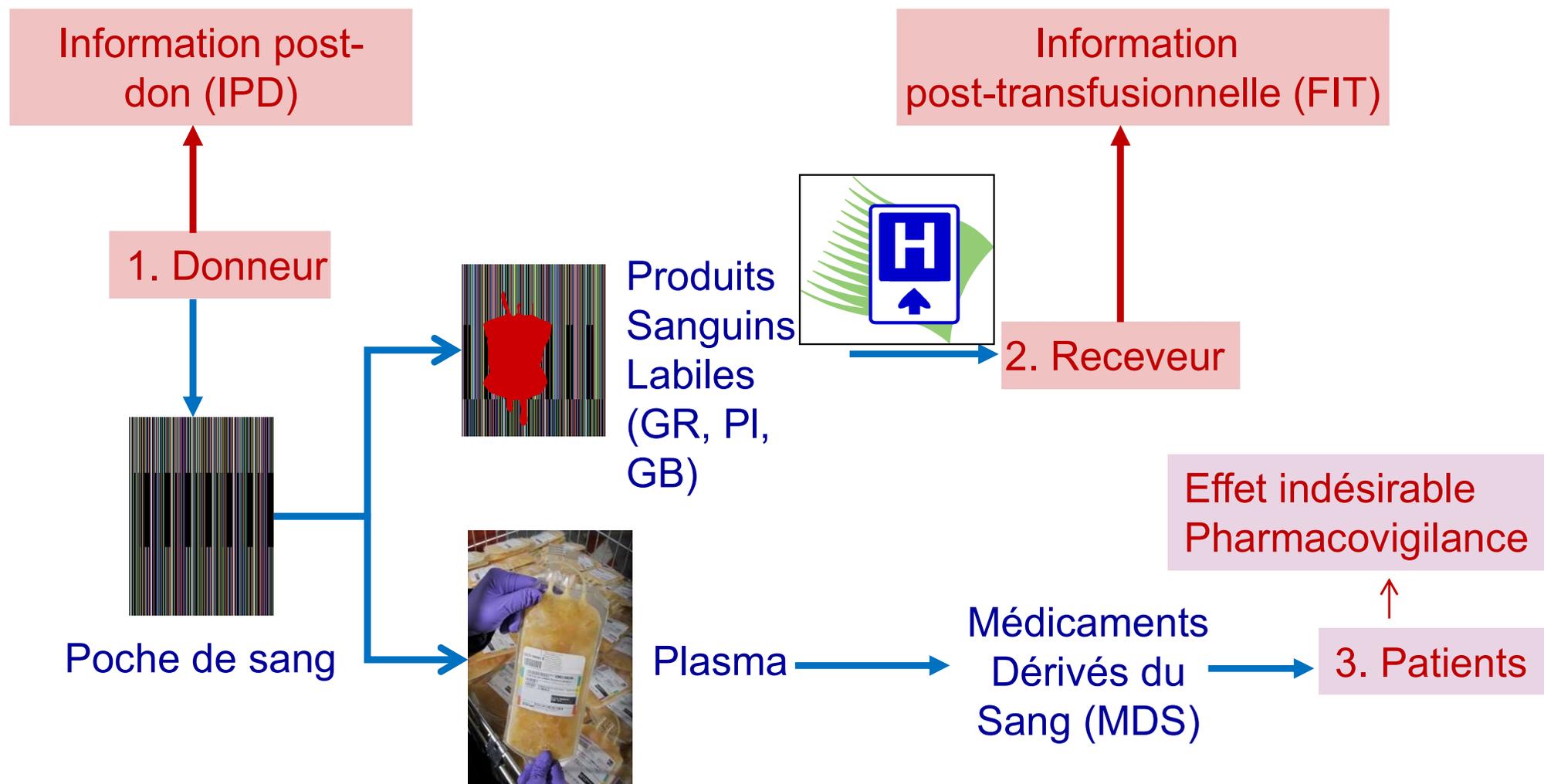
Traçabilité (2)

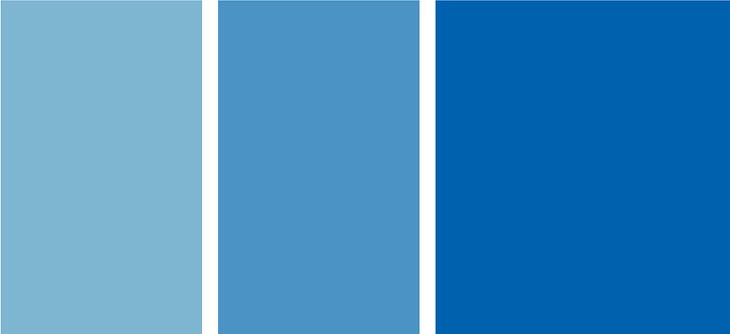
Permet d'établir à tout moment le lien entre :

- Un donneur plasma et les lots de médicaments :
 - Traçabilité entre EFS et Fabricant (LFB)
 - Gestion d'une information d'**hémovigilance** provenant d'un donneur ou d'un receveur de PSL
- Un lot de médicament et les patients qui l'ont reçu :
 - Traçabilité entre Hôpital et Fabricant (LFB)
 - Gestion d'une information de **pharmacovigilance** dans le cadre de la surveillance des effets indésirables
- Traçabilité complète
 - du donneur  patient : **descendante**
 - du patient  donneur : **ascendante**



Traçabilité et gestion des alertes





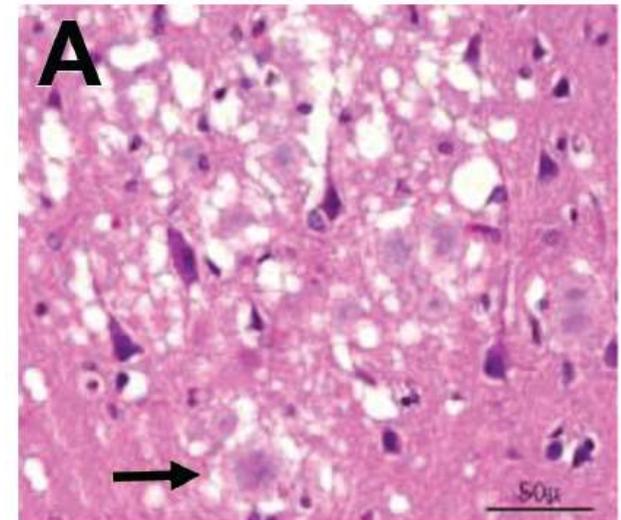
Sécurité vis-à-vis des prions



Caractéristiques des maladies à prions

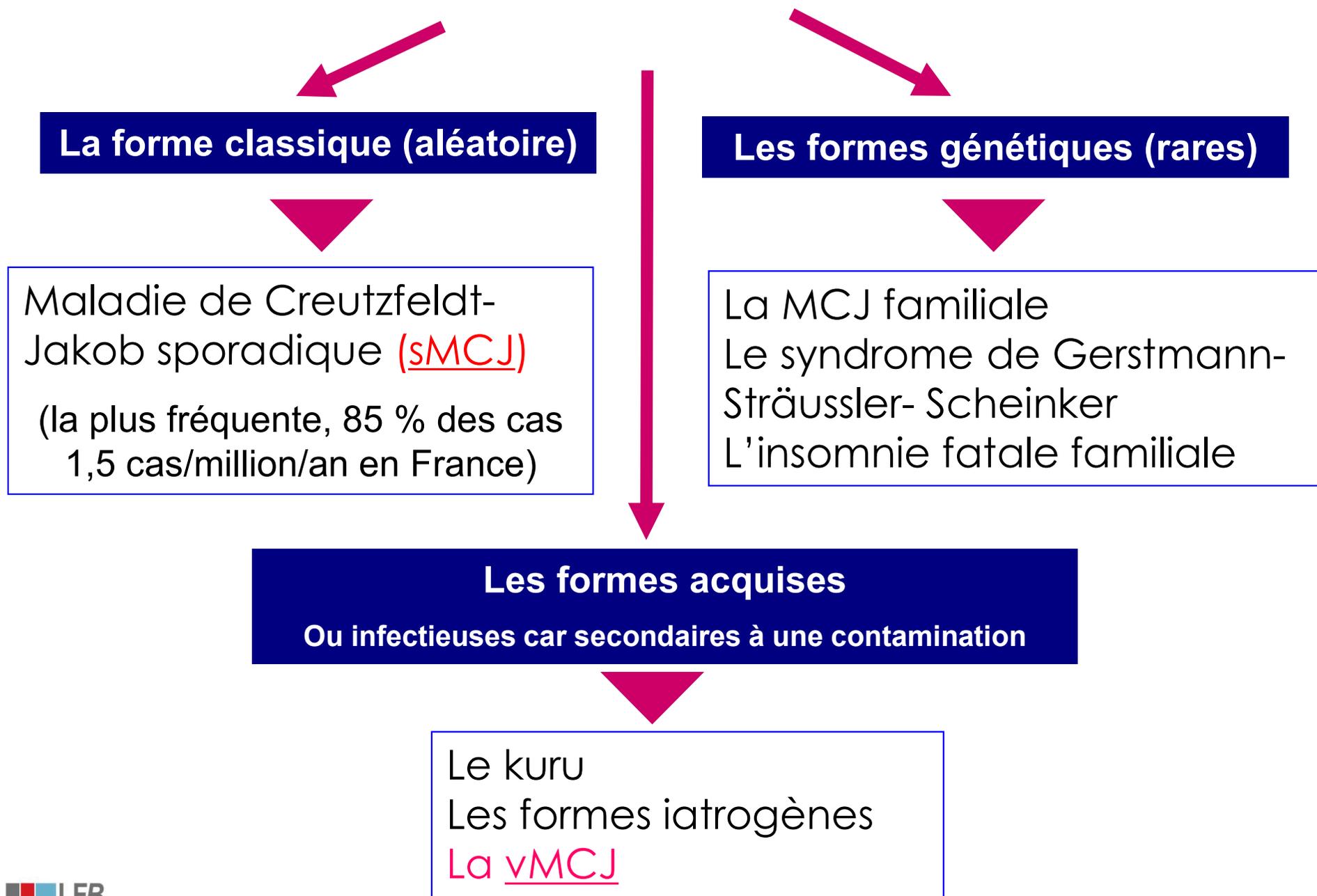
ESST : Encéphalopathies Subaiguës Spongiformes Transmissibles

- Maladies **Transmissibles** retrouvées chez l'Homme et l'animal
- Période d'incubation longue et silencieuse :
 - Absence d'inflammation
 - Absence de réaction immunitaire spécifique
 - Absence de structure évocatrice d'un microorganisme, d'une protéine étrangère à l'hôte, ou d'un acide nucléique spécifique
- Evolution clinique **subaiguë**, toujours mortelle
- Clinique : atteinte du système nerveux central
- Lésions histopathologiques:
 - mort neuronale
 - **spongiose**
 - gliose (hyperastrocytose)





3 types de maladies à prions humaines





MCJ sporadique et variante de la MCJ

sMCJ

- Cause inconnue, 85 % cas
- 1.5 – 2 cas / million hab.
- Géographie : Monde
- Transmission iatrogène (HGH, chirurgie, ...), pas transfusion
- Sujet âgé : m \simeq 68 ans
- Durée de la maladie : 4 - 6 mois

vMCJ

- Acquis par transmission de l'ESB,
- 231 cas – monde
- Qq pays (Europe; 81 % R.U.)
- 4 cas Transmis par transfusion
- Sujet jeune (28 ans au RU)
- Évolution plus lente : 1,5 ans (8 – 36 mois)

➤ Évolution et signes cliniques différents



Risque pour le sang et les produits dérivés du sang

Sécurité vis-à-vis des prions



sMCJ : POSITION de l'EUROPE (EMA)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

➤ REcul IMPORTANT : PAS D'INDICATION DE TRANSMISSION DE LA sMCJ PAR LE SANG ET LES MDS

London, 23 June 2011

EMA/CHMP/BWP/303353/2010

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products

Cumulative epidemiological evidence does not support transmission of sporadic, genetic and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) by plasma-derived medicinal products. There is no change to the previous CHMP position that recall of plasma-derived medicinal products is not justified where a donor is later confirmed as having sporadic, genetic or iatrogenic CJD.

En France, mesures de rappel de lots jusque 12/2015

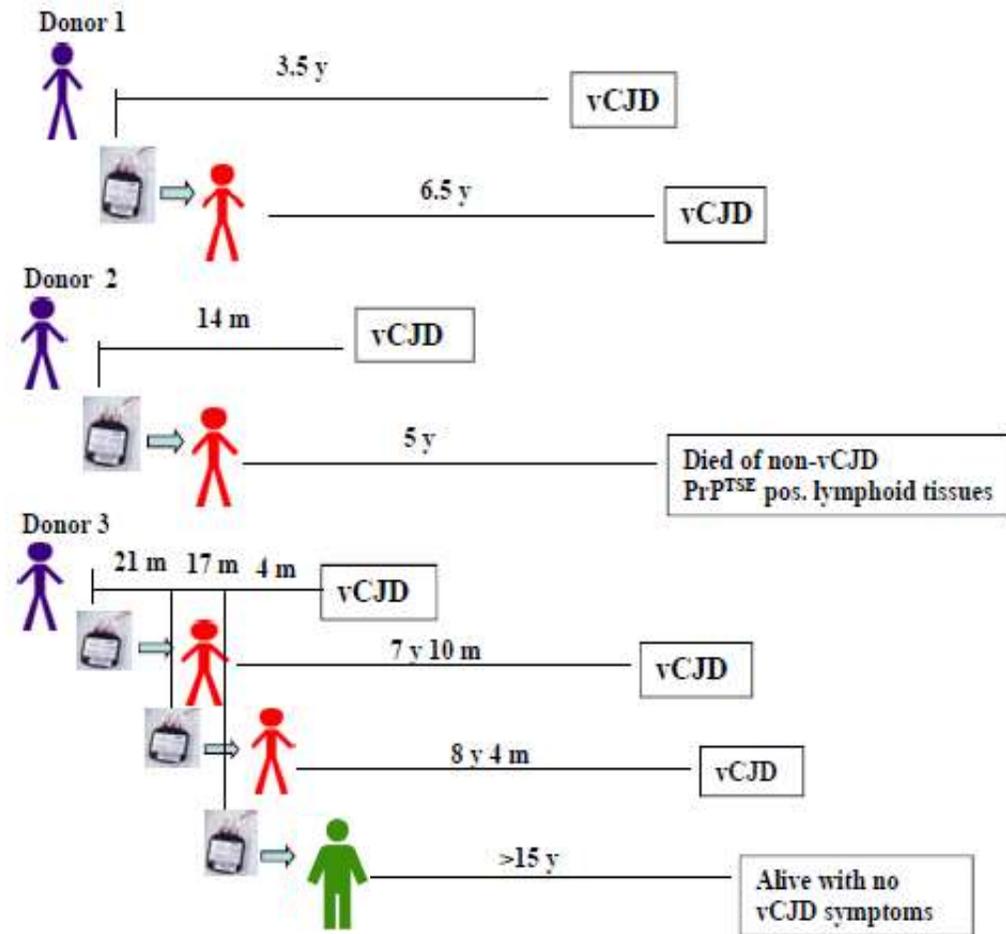


vMCJ et PSL

- UK : 4 CAS de TRANSMISSION de la vMCJ par TRANSFUSION de GR NON DELEUCOCYTES (*1 non-clinique)

Quid des MDS ?

vCJD Transfusion-transmitted cases in non-leukoreduced RBC recipients



Luisa Gregori (FDA) 2014 FDA/FDA Virus and TSE Safety Conference (11 June 2014)



vMCJ et MDS

Transfusion de concentrés de globules rouges non déleucocytés :
risque transfusionnel avéré

Source des CGR : RU avec risque élevé

Aujourd'hui en France, les CGR sont **déleucocytés** et le nombre de cas de vCJD est inférieur d'un facteur 10 par rapport au Royaume-Uni.

MDS

- purification + étape de sécurisation
- pas de transmission rapportée
- **risque théorique**



Risque vMCJ et MDS

Néanmoins, 3 facteurs de risque doivent être pris en compte :

- Infectiosité sanguine + grand nombre de dons impliqués dans un lot de MDS (> 10 000)
- Absence de méthode de dépistage du prion dans le sang ou le plasma en routine
- Résistance de la protéine prion aux méthodes d'inactivation virale

➤ Mise en place de mesures de précautions



vMCJ : mesures de précaution

Surveillance épidémiologique de la population

- Évaluation du nombre de dons potentiellement infectés par pool de plasma

Sécurisation du don de sang

- Mise en place de contre-indications au don
 - Facteurs de risque de MCJ familiale (antécédents) et iatrogène (traitements ou greffes)
 - Antécédents de transfusion sanguine (1997)
 - Séjours d'une durée ≥ 1 an (période cumulée) entre 1980 et 1996 dans les Iles Britanniques (2001)
- Généralisation de la déleucocytation : $< 10^6$ leucocytes/litre en France (2001 au LFB)

Procédés de fabrication

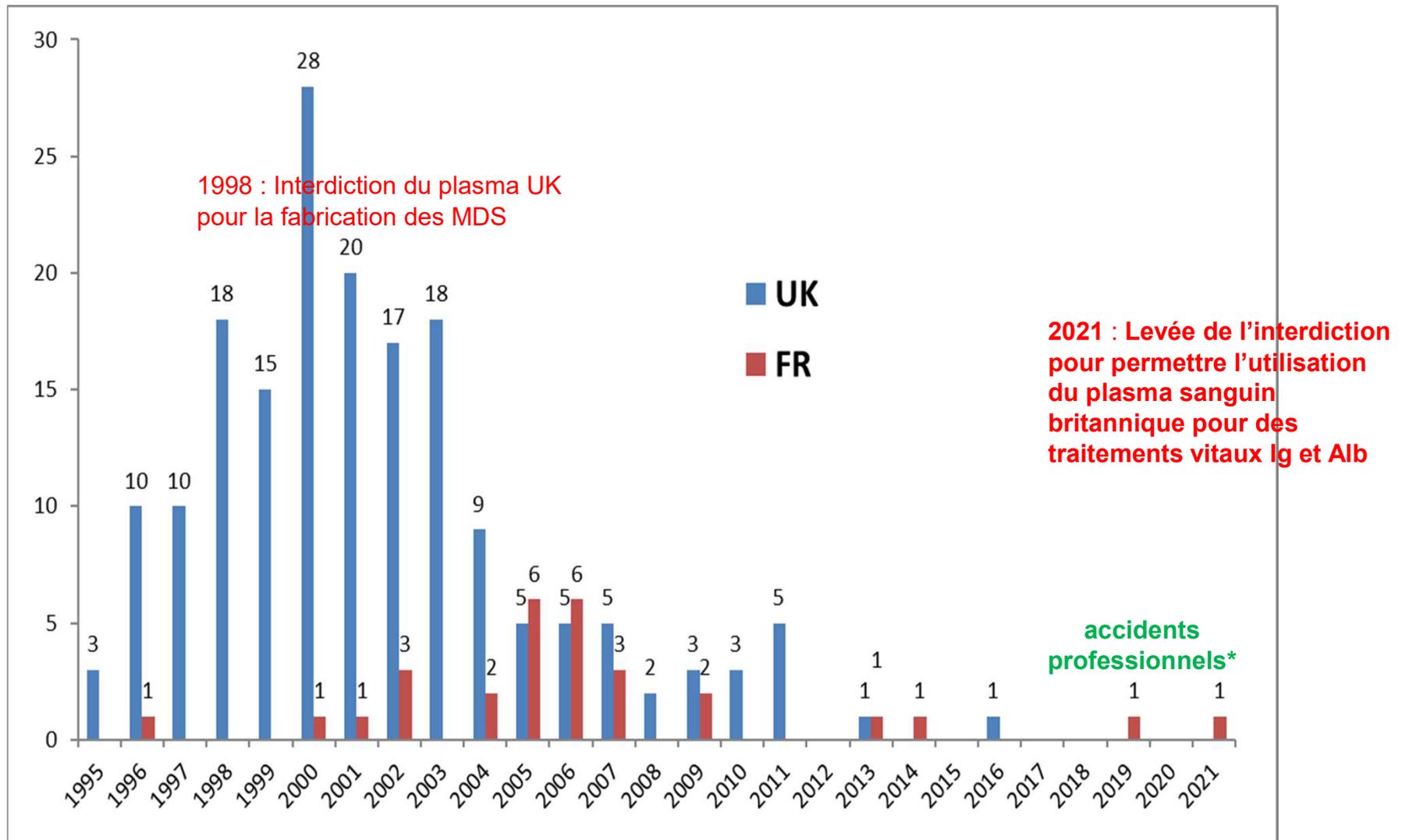
- Evaluation de l'efficacité des procédés à éliminer les prions : **Cf. méthodologie appliquée pour les virus (échelle réduite et FR)**
- Ajout d'étapes de Nanofiltration (élimination)
- **Analyse de Risque pour chaque MDS et soumise aux autorités (ANSM) : exposition au risque vs élimination de l'agent**

Produits

- Rappels de lots et destruction suite à information post don de vMCJ chez un donneur



Evolution des cas de vMCJ : 224 Europe /233 Monde (Royaume Uni =178 et France =29)



Data from the Creutzfeldt-Jakob Disease International Surveillance Network, The University of Edinburgh 2021.

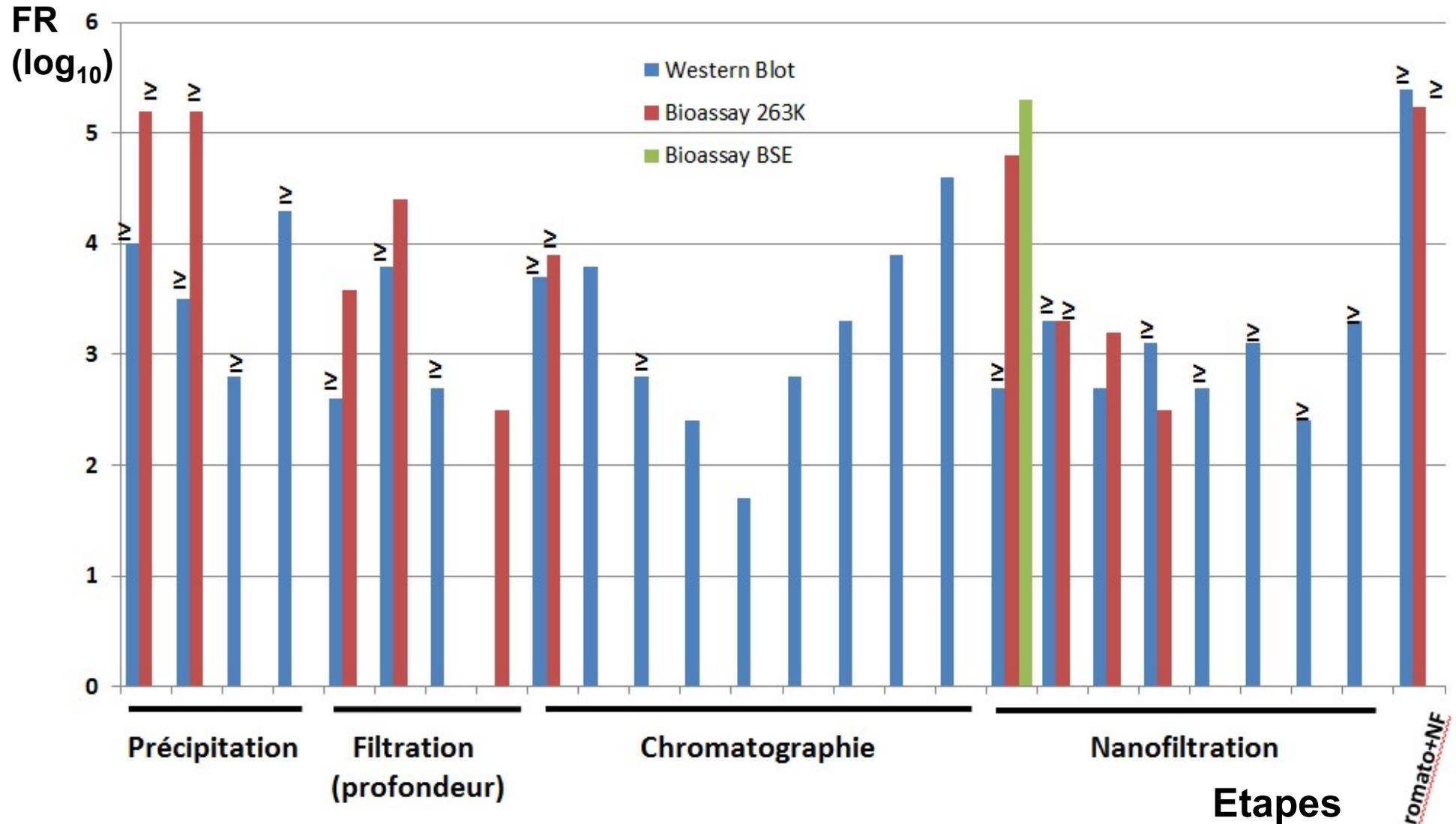
Etapes de sécurisation – risque prion

- Filtration en profondeur (Adsorption)
- Nanofiltration
- Chromatographies
- Précipitation à l'éthanol
- Précipitation à l'acide caprylique





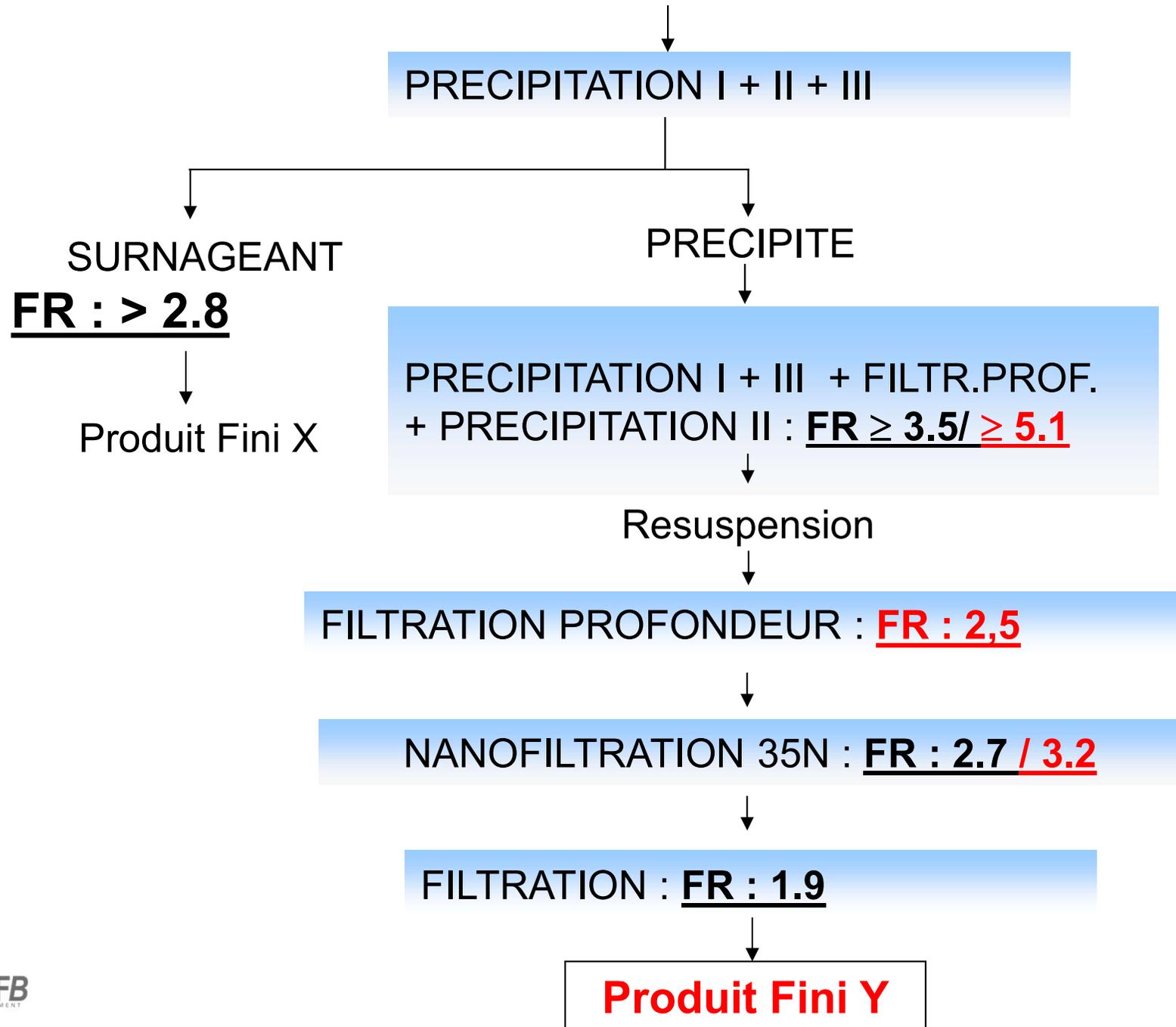
Efficacité des procédés (résumé)

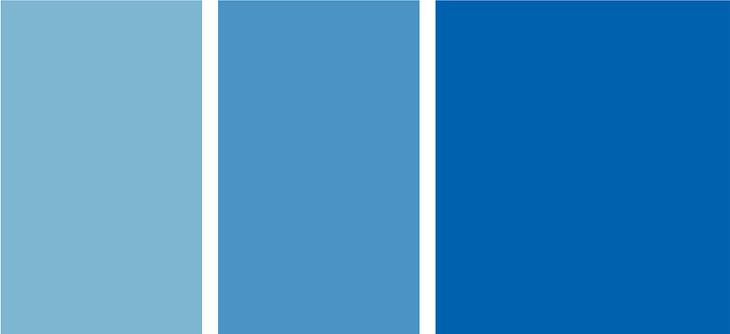


de Flan et al, 2005, 2007, 2012



FACTEURS DE RÉDUCTION PRIONS : EXEMPLE





Les immunoglobulines du LFB



Domaine immunologie du LFB

Des solutions thérapeutiques pour rétablir l'équilibre du système immunitaire soit par **immunosubstitution (en cas de déficit en anticorps)** ou par immunomodulation

Des immunoglobulines polyvalentes (IgG) pour des déficits immunitaires et des maladies auto-immunes patients atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP), des maladies auto-immunes, dont des neuropathies dysimmunitaires, et des troubles acquis comme des déficits immunitaires secondaires (DIS).

Des **immunoglobulines spécifiques** destinées à traiter une cible particulière

Les Ig Polyvalentes

Le LFB fabrique et commercialise deux immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration IV :



Indications

Traitement substitutif

■ **Déficits immunitaires primitifs (DIP)** avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale.
• Code liste en sus* : I000336

■ **Déficits immunitaires secondaires (DIS)**, en particulier la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome, avec hypogammaglobulinémie et associés à des infections à répétition, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec hypogammaglobulinémie associée à une infection.
• Code liste en sus* : I000338

Traitement immunomodulateur

■ **Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)** chez l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux de plaquettes.
• Code liste en sus* : I000340

■ **Rétinochoroïdite de Birdshot**
• Code liste en sus* : I000341

■ **Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte**
• Code liste en sus* : I000342

■ **Neuropathie motrice multifocale (NMM)**
• Code liste en sus* : I000343

■ **Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)**
• Code liste en sus* : I000344

■ **Poussées aiguës de myasthénie**
• Code liste en sus* : I000398 (non pris en charge)

■ **Maladie de Kawasaki**
• Code liste en sus* : I000345

Indications

Traitement substitutif

■ Dans les déficits immunitaires primitifs avec altérations de la production d'anticorps
• Code liste en sus* : I000069

■ Dans les déficits immunitaires secondaires (DIS) chez des patients atteints d'infections sévères ou d'infections récidivantes, avec traitement antimicrobien inefficace et soit un échec avéré concernant les anticorps spécifiques** soit un taux des IgG sériques < 4 g/L
• Code liste en sus* : I000070

Traitement immunomodulateur

■ **Thrombopénie immunitaire primaire**
• Code liste en sus* : I000072

■ **Syndrome de Guillain et Barré**
• Code liste en sus* : I000073

■ **Maladie de Kawasaki**
• Code liste en sus* : I000074

■ **Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques**
• Code liste en sus* : I000418

■ **Neuropathie motrice multifocale (NMM)**
• Code liste en sus* : I000475

** Incapacité à augmenter d'au moins deux fois le titre des anticorps IgG contre les antigènes polysaccharidiques pneumococciques ou les antigènes polypeptidiques contenus dans les vaccins.



Ig spécifiques

Préparation

- Immunoglobulines enrichies en anticorps spécifiques anti-infectieux (hyperimmunes)
- Obtenues à partir du plasma de donneurs contenant des anticorps spécifiques à des titres élevés du fait d'une immunisation spontanée ou après vaccination

Approche thérapeutique :

- Prévenir et traiter certaines maladies infectieuses
- **Par Immunothérapie passive**



Les Immunoglobulines spécifiques du LFB (1)

2 principales (3 spécialités) :

Immunoglobuline humaine de l'hépatite B

Immunoglobuline humaine tétanique

1 développement dans un contexte particulier

Immunoglobuline humaine du chikungunya

2 formes galéniques injectables :

Pour perfusion en intraveineuse IV

Pour injection en intramusculaire IM



Les Immunoglobulines spécifiques du LFB (2)

Caractéristiques spécifiques :

- Fabriquées à partir de dons de plasma enrichis en anticorps spécifiques (donneurs immunisés)
- Norme = taux d'anticorps plasmatique défini au JO (Journal Officiel)
 - Anti-hépatite B : anti-HBS ≥ 8 UI/ml
 - Anti tétaniques ≥ 8 UI/ml
 - Anti-chikungunya
- Norme produit fini pour libération pharmaceutique
 - Spécifications internes garanties par la concentration initiale du plasma :
 - IVHEBEX ≥ 50 UI/ml*
 - Immunoglobuline Humaine de l'hépatite B IM ≥ 120 UI/ml*
 - Gammatétanos ≥ 125 UI/ml*
 - Cas spécifique de l'Ig du chikungunya
 - En l'absence de substance de référence pas de spécification*



Contre l'hépatite B dans certaines situations

Ig hépatite B-IV (IVHEBEX)

Ig hépatite B –IM



IVHEBEX 5000 UI/100 ML (IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HÉPATITE B IV)





IVHEBEX 5000 UI/100 mL, poudre et solvant pour solution pour perfusion.

FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution pour perfusion.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

- Prévention de la récurrence de l'hépatite B après transplantation hépatique chez les patients porteurs de l'antigène de surface de l'hépatite B.

Mode d'administration

- IVheBex se présente sous la forme d'une poudre à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables.
- IVheBex doit être administrée par voie intraveineuse.
- Le débit sera adapté en fonction de la tolérance clinique, sans dépasser un débit de 1 mL/kg/h pendant la première demi-heure. En cas de bonne tolérance, il peut être augmenté progressivement sans dépasser 4 mL/kg/h.

Précautions particulières de conservation

- Durée de conservation : 3 ans
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.



IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB (IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HÉPATITE B IM)





IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB 100 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie (IM)

FORME PHARMACEUTIQUE

- Solution injectable en seringue préremplie.
- La solution est incolore jaune pâle à brun clair.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

- Immunoprophylaxie de l'hépatite B : en cas de contamination accidentelle chez les sujets non immunisés (y compris lorsque la vaccination est incomplète ou inconnue).
- chez les hémodialysés en attente de l'efficacité de la vaccination.
- chez le nouveau-né en cas de mère porteuse du virus de l'hépatite B.
- chez les patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination contre le virus de l'hépatite B (anticorps contre l'hépatite B non détectables) et qui ont besoin d'une protection continue contre cette maladie.

Mode d'administration

- Il est conseillé d'amener le produit à la température ambiante ou corporelle avant l'administration.
- IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB doit être administrée par voie intramusculaire

Précautions particulières de conservation

- Durée de conservation : 3 ans
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et à l'abri de la lumière.
- Ne pas congeler.



Pour prévenir et traiter le tétanos

Le tétanos est une maladie infectieuse aiguë et potentiellement mortelle qui touche chaque année 500 000 personnes dans le monde

La maladie est due à une bactérie, *Clostridium tetani*, qui se transmet généralement via des plaies (coupures, griffures...)

En générant des toxines néfastes pour le système nerveux, elle provoque des contractures musculaires typiques, des spasmes et des convulsions pouvant entraîner le décès

En France, environ 30 cas de tétanos chaque année

Le tétanos est évité grâce à la vaccination anti-tétanique





GAMMATETANOS 250 UI/ 2ML (IMMUNOGLOBULINE HUMAINE TÉTANIQUE)





GAMMATETANOS 250 UI / 2 mL, solution injectable (IM).

FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (IM)

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

- Prophylaxie du tétanos en cas de plaie souillée chez les sujets dont la vaccination est incomplète, trop ancienne ou inconnue.
- Traitement du tétanos déclaré.

Posologie et mode d'administration

- Injection par voie intramusculaire
- Prophylaxie du tétanos en cas de plaie souillée chez les sujets dont la vaccination est incomplète, trop ancienne ou inconnue :

-La posologie habituelle est de 250 UI

-Cette dose peut être doublée en cas de plaie infectée ou si la blessure a eu lieu plus de 24 heures auparavant ou pour les adultes dont le poids est supérieur à 80 kg.

-La dose minimale est de 2 mL y compris pour les enfants, nourrissons, prématurés ou nouveau-nés hypotrophiques.

-La vaccination tétanique doit être associée, selon les recommandations en vigueur.

- Traitement du tétanos déclaré : 3000 à 6000 UI.

Précautions particulières de conservation

Durée de conservation : 2 ans

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.



Immunoglobuline anti-chikungunya

Développement d'une immunoglobuline enrichie en anticorps anti-chikungunya

Contexte épidémique à La Réunion en 2006/2007

cas graves chez les personnes vulnérables (âge et pathologies associées)

en particulier, cas de transmission de la mère infectée au nouveau-né (30% de formes graves)

À partir des dons de donneurs de sang réunionnais ayant fait une infection à chikungunya

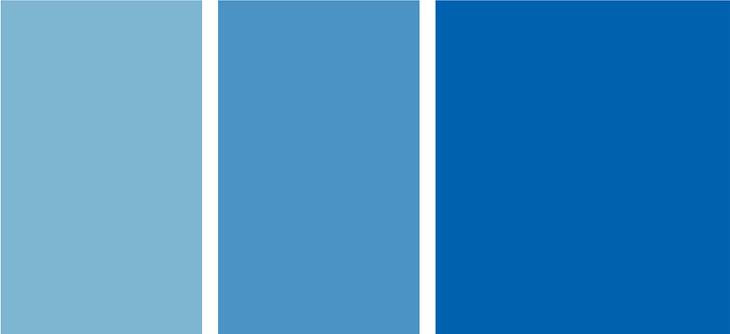
Fabrication :

Sécurité des donneurs et des dons de plasma vis-à-vis de l'épidémiologie de La Réunion (donneurs connus, épidémiologie, dépistage...)

Procédé connu (IgIV polyvalente : TEGELINE)

Demande d'autorisation pour essai clinique à l'ANSM

Efficacité in vivo démontrée chez la souris (Couderc et al. JID 2009 :200)



Conclusion : points clefs



Conclusion (1/3)

Les Médicaments Dérivés du Sang (MDS) :

- Issus du **fractionnement du plasma humain** qui permet de séparer/purifier les protéines qui les composent **dont les Immunoglobulines (Ig)**
- A chaque médicament correspond un procédé de fabrication
- les MDS sont des **médicaments biologiques complexes** pour lesquels des grandes quantités de plasma ainsi que plusieurs mois de fabrication sont nécessaires entre la collecte sécurisée du plasma et la mise à disposition du médicament.



Conclusion (2/3)

Médicaments efficaces, bien tolérés et sécurisés :

- Comme tout médicament, ils sont soumis à une **autorisation de mise sur le marché (AMM)**. Ils ne peuvent être utilisés qu'après évaluation de leur qualité, de leur sécurité et de leur efficacité par l'ANSM (France) ou autre autorité (hors France).
- **Leur sécurisation biologique** s'appuie sur 3 piliers:
 1. La qualité de la matière première plasmatisque
 2. Les étapes de sécurisation incluses dans les procédés de fabrication
 3. La traçabilité du donneur au patient et réciproquement



Conclusion (3/3)

Pour tous les MDS, le procédé de fabrication doit comporter :

- au moins une **étape majeure d'Inactivation Virale** : maîtrise du risque lié aux VE comme virus pathogènes majeurs transmissibles par voie sanguine (VHB, VHC et VIH)
- **étapes additionnelles efficaces** vis à vis des virus non enveloppés (B19 et VHA) et 2° étape efficace vis-à-vis des VE
- étapes efficaces vis-à-vis des prions

Efficacité de ces étapes doit avoir été **validée** pour participer aux données de sécurisation des MDS (dossier d'AMM)

Gestion des nouveaux risques :

- **anticipation** par le choix des techniques de sécurisation
- **veille scientifique** permanente