

Numero unique de document : CP042014023
Date document : 9 décembre 2014
Direction : Direction des Contrôles
Pôle : Standardisation Pharmacopée Normalisation
Personne en charge : Marie-Lise MIGUERES

Comité Français de la Pharmacopée « Produits Biologiques et Thérapies Innovantes » – n° 2

CP04 Séance du **jeudi 9 octobre 2014**

| Nom des participants | | Statut | Présent | Absent /excusé |
|----------------------|-------------------|------------------------|--|-------------------------------------|
| Pascal | ANGER | Partie-prenante | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Danièle | BENSOUSSAN | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Brigitte | BIREBENT | Partie-prenante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nathalie | BOIRET-DUPRE | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Luc | CAMOIN | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Stéphane | CORNEN | Partie-prenante | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Jacqueline | DAYAN | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sandy | DOUTHE DARMON | Partie-prenante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nathalie | DUBOIS | Partie-prenante | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dominique | FACCENDA | Partie-prenante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Emma | FOURNIALS | Partie-prenante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Céline | GUIGUE | Partie-prenante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sylvie | GUYOMARD-DEVANLAY | Partie-prenante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Stéphanie | LAURENT-BUCHER | Partie-prenante | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Jacques | LECHENET | Partie-prenante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Virginie | LEDUC | Partie-prenante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Céline | LORTEAU | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Laurent | MALLET | Partie-prenante | <input checked="" type="checkbox"/> Lyon | <input type="checkbox"/> |
| Isabelle | MARTINACHE | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Catherine | MICHALSKI | Partie-prenante | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Christine | MIRAS | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Christopher | PAYAN | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Gabriel | PELTRE | Partie-prenante | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Jean-Marc | PERSON | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Thierry | PRONCE | Partie-prenante | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Benoit | RAMOND | Partie-prenante | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sylvie | UHLRICH | Partie-prenante | <input checked="" type="checkbox"/> Lyon | <input type="checkbox"/> |
| Murielle | ANDRE | Représentant de l'ANSM | <input checked="" type="checkbox"/> Lyon | <input type="checkbox"/> |
| Marie-Christine | ANNEQUIN | Représentant de l'ANSM | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

| Nom des participants | | Statut | Présent | Absent /excusé |
|----------------------|-------------------|---|---|-------------------------------------|
| Agnès | BERTOCCHI | Représentant de l'ANSM | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nicole | BORNSTEIN | Représentant de l'ANSM | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Patrice | CHAGNAUD | Représentant de l'ANSM | <input checked="" type="checkbox"/> Lyon | <input type="checkbox"/> |
| Natacha | CHARLIER-BRET | Représentant de l'ANSM Secrétaire de séance Am | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Xavier | CHENIVESSE | Représentant de l'ANSM | <input checked="" type="checkbox"/> Montpellier | <input type="checkbox"/> |
| Yves | CORTEZ | Représentant de l'ANSM | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Nathalie | DELESALLE | Représentant de l'ANSM | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Laure | DELIGNIVILLE | Représentant de l'ANSM | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Marie-Thérèse | DUFFOUR | Représentant de l'ANSM | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Muriel | DURAN CORDOBES | Représentant de l'ANSM | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dominique | GARCIA | Représentant de l'ANSM | <input checked="" type="checkbox"/> Lyon | <input type="checkbox"/> |
| Ramla | HAMADA | Représentant de l'ANSM | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Gérard | HUYGHE | Représentant de l'ANSM | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Stéphanie | JAMBON | Représentant de l'ANSM | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Jehanara | KORIMBOCUS | Représentant de l'ANSM | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Valérie | LIEVRE | Représentant de l'ANSM | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Stéphane | MAISONNEUVE | Représentant de l'ANSM | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Karine | MEUNIER | Représentant de l'ANSM | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Marie-Lise | MIGUERES | Représentant de l'ANSM Secrétaire de séance matin | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sylvie | MORGEAUX | Représentant de l'ANSM | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Wahiba | OUALIKENE | Représentant de l'ANSM | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Jean-Claude | OURLIN | Représentant de l'ANSM | <input checked="" type="checkbox"/> Montpellier | <input type="checkbox"/> |
| Béatrice | PANTERNE | Représentant de l'ANSM | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Christian | PITOT-BELIN | Représentant de l'ANSM | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Michèle | PLANA | Représentant de l'ANSM | <input checked="" type="checkbox"/> Montpellier | <input type="checkbox"/> |
| Sonia | PRIEUR | Représentant de l'ANSM | <input checked="" type="checkbox"/> Lyon | <input type="checkbox"/> |
| Valérie | RIDOUX | Représentant de l'ANSM | <input checked="" type="checkbox"/> Montpellier | <input type="checkbox"/> |

| Sujets abordés | |
|------------------|---|
| 10 h10 | Début de la séance. En visioconférence Lyon et Montpellier |
| 1 | Présentation générale |
| 1.1 | Introduction |
| 1.2 | Retour du CFP de janvier 2014 : 2.6.27 (gp CTP), CFUGM |
| 2 | Dossiers à examiner en séance/ Vaccins à usage vétérinaire Pha 26.3 |
| | Gestion des conflits d'intérêts |
| 2.1 | Révisions - Vaccins pour usage vétérinaire (0062) - Conséquences sur les monographies spécifiques (Identification / Inactivation) - Essai d'activité des vaccins de la leptospirose |
| 2.2 | Nouvelle monographie - Vaccin inactivé de la rhinotrachéite infectieuse bovine (2674) PA/PH/Exp. 15V/T (11) 1 ANP |
| 3 | Programme de travail (1^{ère} partie) Retour d'information des groupes de la Ph Eur réunis depuis septembre |
| 3.1 | Groupe 6 / cas particulier de la somatropine |
| 3.2 | Groupe P4 Bio |
| 3.3 | Groupes RCG/ HCP/ LBP |
| 13h05 | Pause déjeuner |
| 14h05 | Reprise de la séance |
| 3 (suite) | Programme de travail (2^{ème} partie) |
| 3.4 | Groupe 1 |
| 3.5 | Groupe MAT BET |
| 3.6 | Groupe 15 |
| 4 | Dossiers à examiner en séance / Vaccins à usage humain (groupe 15) Pha 26.3 |
| 4.1 | Nouvelle monographie PA/PH/Exp 15/ - Vaccin haemophilus type b et méningococcique groupe C conjugué (2622) T (14) 10 ANP |
| 4.2 | Révisions communes "molecular size" - Vaccin méningococcique polyosidique (0250) T (14) 5 ANP - Vaccin pneumococcique polyosidique (0966) T (14) 6 ANP - Vaccin typhoïdique polyosidique (1160) T (14) 7 ANP - Vaccin conjugué méningococcique groupe C (2112) T (14) 13 ANP - Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué adsorbé (2150) T (14) 14 ANP - Vaccin conjugué de l'haemophilus type b (1219) T (14) 15 ANP |
| 5 | Dossiers à examiner en séance/ Allergènes (groupe ALG) Pha 26.3 |
| 5.1 | Révision PA/PH/Exp ALG/ - Produits allergènes (1063) T (14) 1 ANP |
| 5.2 | Nouvelles monographies PA/PH/Exp.ALG/ - Pollens pour produits allergènes (2627) T (14) 6 ANP - Moisissures pour produits allergènes (2626) T (14) 5 ANP - Acariens pour produits allergènes (2625) T (14) 4 ANP - Fragments d'épithélium et phanères d'animaux pour produits allergènes (2621) T (14) 2 ANP - Venins d'hyménoptères pour produits allergènes (2623) T (14) 3 ANP |
| 17h15 | Fin de la séance |

La séance est ouverte à 10H10.

La séance débute par un tour de table des participants présents sur les 3 sites de l'agence.

1 – Présentation générale

1.1 – Introduction

Après avoir vérifié que le quorum est atteint, la secrétaire de séance ouvre la séance du comité Français de la Pharmacopée (CFP) «Produits Biologiques et Thérapies Innovantes».

Au total, 27 personnes ont assisté à ce comité sur Saint Denis, 6 personnes sur Lyon et 4 sur Montpellier.

La secrétaire de séance rappelle aux participants que les séances du CFP sont enregistrées (enregistrement audio) conformément au règlement intérieur.

Le compte rendu de la réunion n°1 du CFP «Produits Biologiques et Thérapies Innovantes» du 17 janvier 2014 est validé. Il est mis en ligne sur le site internet de l'ANSM.

Le secrétaire de séance informe les participants des dates proposées pour les prochains CFP.
Les dates suivantes sont retenues :

Lundi 19 janvier 2015 (en lieu et place du Vendredi 9 janvier 2015)
Jeudi 9 avril 2015

1.2 - Retour suite au CFP de janvier 2014 : 2.6.27 (gp CTP), CFUGM

- Contrôle microbiologique des produits cellulaires (2.6.27) / PA/PH/EXP.CTP/T(11)4 ANP

Le document référencé ci-dessus mis en enquête publique au pharmeuropa 25-4 a été étudié lors du premier CFP de janvier 2014 : Les commentaires français (nombreux) ont ensuite été transmis à la DEQM en février 2014. Une compilation de l'ensemble des commentaires des différents pays nous est parvenu récemment ([PA/PH/EXP.CTP/T\(11\)1DRT](#)). Ce document est destiné à être analysé par les experts du groupe CTP de la Ph Eur le 28 novembre prochain. La France sera représentée par un expert. Afin d'identifier les points posant question et de pouvoir les soumettre au CFP, ce document de 41 pages a fait l'objet d'une analyse par l'ANSM. Dans le cas où des questions seraient encore à soumettre au CFP, celles-ci seront envoyées par e-mail aux participants.

Il est à noter qu'un certain nombre de commentaires sont liés à la non compréhension du domaine d'application de ce chapitre général, notamment le fait qu'il n'est destiné ni aux concentrés plaquettaires, ni aux globules rouges, ni aux produits sanguins labiles.

- Recommandation pour le test clonogénique des progéniteurs CFU-GM

Le chapitre référencé ci-dessus a été publié à la Pharmacopée française 11^{ème} édition. Il est accessible gratuitement sur le site internet de l'ANSM. Il est classé dans la partie intitulée « méthodes analytiques »

2 – Dossiers à examiner en séance / Vaccins à usage vétérinaire Pha 26.3

Le secrétaire de séance procède à la vérification des conflits d'intérêt : il est demandé aux participants de signaler tout conflit avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance.

Monsieur Lechenet

Toutes les monographies exceptées :

Vaccin inactivé de l'herpès virus équin

Vaccin inactivé de la pasteurellose de mouton

Vaccin inactivé, injectable, à adjuvant huileux de la furunculose pour Salmonidés

Vaccin inactivé de la mannheimiose des moutons

Vaccin inactivé de la vibriose des eaux froides pour Salmonidés

Vaccin inactivé de la vibriose pour Salmonidés

Vaccin inactivé de la yersiniose pour Salmonidés

Vaccin inactivé de la chlamydie du chat

Vaccin inactivé de *Mycoplasma galliseptum*

Vaccin inactivé de la leptospirose bovine

Mme Fournials

Monographies concernées :

Vaccin inactivé de la leucose féline

Vaccin rabique inactivé pour usage vétérinaire

Vaccin inactivé de la leptospirose canine

2.1 - Révisions

Ce point de l'ordre du jour concerne d'une part, la révision de la monographie générale « Vaccins à usage vétérinaire » et d'autre part, la révision d'un certain nombre de monographies spécifiques de vaccins inactivés. Les révisions des monographies spécifiques sont une conséquence de la révision de la monographie générale « Vaccins à usage vétérinaire ». Deux séries de commentaires ont été reçues à l'ANSM.

Un participant fait une présentation pour exposer les objectifs de ces révisions.

Des révisions systématiques prévoient :

- En raison de l'application du principe des 3R (qui est le fondement de la démarche éthique appliquée à l'expérimentation animale en Europe et en Amérique du Nord), la sérologie est remplacée par un test d'identification de l'antigène pour le test d'identification, ceci dans la monographie générale « Vaccins à usage vétérinaire » ainsi que dans les monographies spécifiques de vaccins inactivés.
- En ce qui concerne le contrôle d'inactivation, 2 tests restent requis mais des critères à respecter sont introduits pour l'exemption du second test dans la monographie générale « Vaccins à usage vétérinaire ». Dans les monographies spécifiques, une phrase de renvoi à la règle de la monographie générale est ajoutée et 2 tests sont décrits dans ces monographies.

Des points particuliers sont modifiés :

- Pour l'essai de stérilité du produit fini, un renvoi sur la monographie Stérilité (2.6.1) est introduit à la place des informations actuelles, afin de supprimer les incohérences entre les monographies générales et la monographie 2.6.1.

- Dans la monographie générale « Vaccins à usage vétérinaire », des informations sont introduites concernant la reproductibilité de la production, la promotion de la règle des 3R ainsi que des corrections éditoriales.
- Dans les monographies de vaccins concernant la protection contre la leptospirose, la promotion des méthodes in-vitro est introduite.

Les commentaires sont examinés et font l'objet d'une discussion détaillée ci-dessous.

2.1.1 Vaccins pour usage vétérinaire (0062)

Les points suivants sont précisés :

Le paragraphe « Dispositions générales » donne des indications sur les voies de progression mais n'a pas pour vocation à donner des contraintes, ni d'exclure des produits existants ou en cours de développement.

Dans le paragraphe 2-2-1-2, *Informations liées à la réalisation des études d'innocuité et d'efficacité*, ce sont bien toutes les voies d'administrations qui doivent être testées dans le cas de l'administration d'une dose unique, cas de figure envisagé ici.

Page 9, lignes 10 à 15, concernant la cinétique d'inactivation, le texte proposé ici laisse une ouverture à l'utilisation possible de méthodes avec extrapolation sans qu'il soit nécessaire de les citer expressément.

Au vu des discussions, les commentaires suivants seront transmis à la DEQM :

- Page 2, lignes 40-41, la définition sera reformulée pour étendre les termes « rendues inoffensives » à substances élaborées et fractions antigéniques.
- Page 3, ligne 46, il sera précisé après essais *in vivo* : « tel que par exemple le test d'activité du lot ou le test des agents étrangers chez les volailles ».
- Page 3, ligne 46 : Donner des précisions sur ce qui est attendu par « intégrité antigénique ». En effet, les antigènes dans une grande majorité de vaccins vétérinaires ne sont pas purifiés/définis (cf antigènes bactériens).
- Page 4, ligne 15 : la phrase relative au point 5 est à supprimer car le texte à ce niveau traite des mesures prises sur la matière première.
- Page 4, ligne 39 : Supprimer la phrase « La qualité de chacun des ingrédients est spécifiée ».
- Page 8, ligne 22 : le paragraphe sur la stabilité est reformulé comme suit. « La variation des résultats obtenus lors de l'étude de stabilité est prise en compte pour définir la formulation et les spécifications libératoires afin de garantir la conformité du produit sur la période de stockage revendiquée. »
- Page 8, ligne 39 : Les deux phrases « L'antigène peut être inactivé et/ou purifié et/ou concentré ». « Le vaccin peut faire l'objet d'un mélange selon une formulation normalisée » seront remplacées par la phrase suivante : « L'antigène peut être inactivé et/ou purifié et/ou concentré avant d'être incorporé lors de la formulation du vaccin. »
- Page 9, ligne 47 : Remplacer les termes « formulation normalisée » par « formulation définie ».
- Page 10, lignes 6 et 7, remplacer « sur la teneur en antigène déterminée sur la récolte avant ou après l'inactivation » par « sur la teneur en antigène déterminée sur la substance active (ou à défaut sur la récolte avant ou après l'inactivation) » afin de tenir compte de l'existence de procédé aval de la récolte.
- Page 10, ligne 35 : Dans la phrase « La qualité et la quantité de l'adjuvant ne diffèrent pas de façon significative », ajouter « (ou bien les caractéristiques physiques dans le cas des adjuvants huileux) » après les termes « La qualité et la quantité ».
- Page 10, lignes 38 à 40, dans la phrase « Sauf s'ils sont utilisés au vu des études de stabilité » :

- ajouter « (jusqu'à un mois) » après les termes « Sauf s'ils sont utilisés après une courte période ».
- Remplacer « des études de stabilité » par « d'études de stabilité ».
- Demander des précisions sur ce qui est attendu par le terme « intermédiaires ». Ne s'agit-il simplement des substances actives ? Si c'est le cas, il est préférable d'utiliser le terme de substance active.
- Page 11, ligne 12 : les informations sur la possibilité de ne pas réaliser certains essais sous conditions sont redondantes avec celles figurant dans le paragraphe « Dispositions générales ».
- Page 11, ligne 27, le terme « reconsidéré » est trop vague et la formulation avec le terme « omis » est à revoir. Ainsi, il est proposé de remplacer la phrase par « Certains essais sur le produit final peuvent ne pas être effectués si ».
- Page 11, ligne 36 : supprimer « Pour les vaccins inactivés » car il n'y a pas de raison à priori de différencier vaccins inactivés et vivants.
- Page 12, ligne 6 : Les exceptions (dans la définition : stérilité et non contamination bactérienne et fongique et dans le nombre de récipients) avaient été introduites du fait des petites séries qui existaient dans le domaine vétérinaire ou de grandes présentations, en particulier en vaccins aviaires. Avant d'accepter ce changement une évaluation plus large serait peut être nécessaire. Ce commentaire sera transmis. Il est convenu que des données de lots soient transmises à l'ANSM pour accompagner ce commentaire.
- Page 12, lignes 37 et 38 : des précisions seront demandées sur ce qui est attendu par les termes « niveau satisfaisant ». Est-ce une méthode ayant une certaine sensibilité ?

De plus, des commentaires éditoriaux seront également transmis à la DEQM.

2.1.2 Monographies spécifiques :

Vaccin inactivé de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle)

Vaccin inactivé de la chlamydia du chat

Vaccin inactivé Mycoplasma galliseptum

Vaccin inactivé de la pneumonie enzootique porcine

Vaccin inactivé de la maladie hémorragique du lapin

Un commentaire identique est formulé :

Pour ces monographies, dans les essais du fabricant, le test de virus/chlamydia vivant(e)résiduel(le) fait référence au vaccin dans son texte alors que les autres monographies font référence (plus justement) à la récolte.

Exemple avec la monographie pour le vaccin inactivé de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle) : « Le vaccin satisfait à l'essai si aucun virus vivant n'est détecté. »

Exemple avec la monographie pour le vaccin inactivé de la maladie d'Aujeszky pour le porc : « La récolte virale inactivée satisfait à l'essai si aucun virus vivant n'est détecté. »

Conclusion : Dans les monographies citées ci-dessus, il est décidé de reformuler le résultat de l'essai pour reprendre la phrase qui utilise le terme « récolte » au lieu de « vaccin » et d'adapter la formulation à l'essai (exemple chlamydia, mycoplasme).

2.2 - Nouvelle monographie

Vaccin inactivé de la rhinotrachéite infectieuse bovine (2674) PA/PH/Exp. 15V/T (11) 1 ANP

Cette nouvelle monographie a été rédigée en tenant compte des nouvelles approches comme celle fondée sur la reproductibilité de production. L'expert français du groupe de travail européen sur les Vaccins à usage vétérinaire a contribué à l'élaboration de cette monographie. Aucun commentaire n'a été reçu à l'ANSM et aucun commentaire n'est émis en séance.

Conclusion : Aucun commentaire ne sera transmis à la DEQM.

3 – Programme de travail (1^{re} partie et 2^{ème} partie)

Le retour des groupes de Pharmacopée Européenne est réalisé par les experts français pour chacun des groupes concernés. Ce retour sera présenté à chaque CFP et concerne ici les groupes s'étant réunis en septembre et octobre 2014.

3.1 Groupe P4Bio

- Tériparatide

C'est un analogue de la Parathormone humaine (PTH) produit sur *E.coli* (Technique dite de l'ADN recombinant), identique aux 34 acides aminés de l'extrémité N terminale de la PTH.

La monographie sera mise en enquête publique début janvier 2015 au Pharmeuropa 27.1

A été discuté également la stratégie d'élaboration du standard CRS pour le tériparatide. Une enquête collaborative est pressentie pour début 2015. Plusieurs OMCL se sont proposés. Les analyses seront réalisées sur les méthodes du dossier. Il y aura entre autre une cartographie peptidique, diverses identification/dosage par HPLC, Acétate, Chlorure, dosage de l'eau par coulométrie four.

La prochaine réunion P4Bio aura lieu les 28-29 janvier 2015.

- Pegfilgratim

C'est un conjugué covalent de GCSF recombinant humain conjugué à du polyéthylène glycol 20 kd, le filgrastim étant produit sur *E.coli* (Technique dite de l'ADN recombinant).

Il a été estimé que des techniques telles que la size exclusion HPLC destinée à l'évaluation des espèces de haut poids moléculaire, la reverse phase HPLC avec détection UV pour faire le dosage, la reverse phase HPLC avec détection de fluorescence pour la pureté ainsi que de la cation exchange HPLC devraient figurer dans la monographie de façon à étudier la qualité, pureté et bonne pegylation de ce type de produit complexe avec des spécifications définies et des critères d'acceptabilité.

Après discussion sur le stade où faire la cartographie peptidique, il est ressorti de la faire après la pegylation.

Il a été demandé de préciser dans la monographie le type et la qualité du PEG à utiliser car élément très important. De même, la formule du pegfilgrastim et la définition devront être précisées.

Une enquête collaborative à laquelle 22 laboratoires ont participé a été réalisée sur les Tests d'activité avec des résultats satisfaisants malgré la diversité des lignées cellulaires utilisées. Cette enquête n'a pas été présentée au groupe P4 Bio qui a réclamé de pouvoir avoir accès à ces informations même à titre confidentiel.

Pour mentionner le test d'activité au niveau de la pharmacopée il est difficile de faire état des lignées cellulaires car on ne peut pas privilégier une lignée par rapport une autre. Il y a en effet différentes lignées cellulaires utilisables par différents principes de méthodes nécessitant discussion et concertation entre les différents états membres.

Un travail collaboratif de vérification des méthodes a été réparti entre différents OMCL volontaires et va débuter prochainement début 2015. Pour information, il sera réalisé entre autre, le dosage d'activité du pegfilgratim sur une lignée cellulaire, l'analyse de la séquence N terminale, la technique du SDS Page pour la pureté, la size exclusion pour étudier les agrégats des formes depégyliées, la reverse phase HPLC avec différents type de détection UV ou evaporating light scattering qui permettent de situer les sites de pegylation.

L'ANSM participe à ces essais.

- Etanercept

Protéine de fusion composée de TNF alpha et de la fraction FC d' Immunoglobuline G1 fortement glycosylée. Activité anti inflammatoire, antirhumatismale.

Concernant l'étude de la glycosylation, il a été jugé important d'avoir plus d'information sur le profil glycanique. La molécule comporte 5 sites N glycosylés et 10 à 12 sites O glycosylés. L'étude et la caractérisation des sites N et O glycosylés permettra de mieux évaluer l'activité thérapeutique et aussi de s'assurer d'une production sûre.

Le fabricant insiste sur les parties N glycosylées pour lequel les méthodes sont nombreuses mais différents experts ont demandé de s'intéresser à la O glycosylation également d'importance (activité thérapeutique, stabilité, caractère immunogène ou non immunogène, demi-vie).

Plusieurs laboratoires participeront à la vérification de ces méthodes. Pour le bio essai d'etanercept : 5 à 6 laboratoires dont l'ANSM sont candidats. Les résultats sont attendus pour fin 2014 début 2015.

3.2 Groupe RCG

Le groupe « Raw material for Cell and Gene therapy » est en charge de l'écriture du chapitre général 2.6.12 « Matières premières utilisées pour la production de produits cellulaires à finalité thérapeutique et de médicaments de thérapie génique » pour usage humain .

Il concerne l'exigence de qualité des matières premières d'origine biologique utilisées pour la production de tels médicaments. Ces matières premières peuvent être obtenues par extraction ou produites par la technique dite de l'ADN recombinant : sérums, substituts de sérum, facteurs de croissance, cytokines, hormones, enzymes, anticorps monoclonaux, vecteurs

Le document [PA/PH/EXP.RCG/T\(14\)5 ANP](http://pharmeuropa.edqm.eu/home/) est au programme du pharmeuropa 26.4 et disponible sur le site <http://pharmeuropa.edqm.eu/home/> de la DEQM.

Les commentaires doivent nous être transmis via le tableau joint en annexe au compte rendu. Pour rappel, ces commentaires doivent être réalisés en français sur la version française, demande obligatoire pour la France. Ils seront étudiés lors du CFP de janvier 2015 avant transmission à la DEQM.

3.3 Groupe HCP

Le groupe « Host Cell Protein » relatif à la recherche des protéines de l'hôte n'a pas de représentant français à ce jour. Une information sera donnée lors du prochain CFP Bio suite aux réunions du mois d'octobre et de novembre.

3.4 Groupe LBP

Le groupe Live Biotherapeutic Products (LBP) est un nouveau groupe de la Pharmacopée Européenne dont la 1 ère réunion s'est tenue à Strasbourg le 11 septembre 2014. Ce groupe comprend actuellement 2 représentants italiens, 1 représentant espagnol, 1 représentant allemand et 1 représentant français. Le représentant allemand est un fabricant de médicaments et également de compléments alimentaires.

Sont définis comme LBP, les médicaments contenant des bactéries vivantes hors vaccins.

Suite au questionnement de la France, il a été défini, qu'à ce jour les médicaments qui contiennent des bactéries tuées par la chaleur sont exclus du domaine d'application de ce chapitre. De même la «transplantation fécale» qui contient des bactéries vivantes est également exclue du champ d'application. Pour mémoire, le microbiote fécal à visée curative a un statut de médicament en France.

La définition des LBP devra être précisée.

A la question de l'implication des produits vétérinaires, il est confirmé que les produits vétérinaires sont également concernés.

Une enquête va être envoyée prochainement aux différents fabricants ou exploitants de médicaments contenant des LBP, les autorités compétentes se faisant le relai de la DEQM pour identifier les destinataires de cette enquête. Cette enquête permettra de réaliser un état des lieux notamment en termes de contrôles effectués à ce jour pour garantir la qualité et stabilité de ces médicaments.

La délégation Italienne à l'origine de la demande d'addition au programme de travail de la thématique LBP a pu lors d'évaluation de dossiers d'AMM, identifier des problèmes de qualité pour ce type de médicament particulier.

Pour rappel, seuls sont concernés les médicaments et non les produits qui sont vendus comme complément alimentaire et comme « probiotiques » dont certains ont d'ailleurs des compositions identiques.

3.5 Groupe 6

- Somatropine pour injection (0949)

Il existe déjà 3 monographies « somatropine » à la Pharmacopée Européenne dont une monographie pour le produit fini lyophilisé. La nouvelle monographie concerne une forme liquide. Elle a été publiée récemment au Pharmeuropa 26.2. Des essais ont été réalisés par l'ANSM, compte tenu de la proposition d'une nouvelle méthode de chromatographie, notamment pour les protéines apparentées. Cette technique a été proposée par un fabricant et permet de bien voir les formes oxydées. L'électrophorèse capillaire utilisée pour la recherche des variants chargés permet quant à elle de bien mettre en évidence les formes désamidées. Une complémentarité des 2 méthodes permet d'être optimal.

Une autre technique d'un autre fabricant a été également testée par les laboratoires de la DEQM et il a été conclu qu'elle n'apportait rien de plus que celle proposée dans le document mis en enquête publique (document ANP). Cette technique permettait de voir des formes désamidées mais moins bien que l'électrophorèse capillaire et de voir les formes oxydées mais plutôt moins bien que la méthode proposée en ANP.

Il y a eu des commentaires sur les limites en variants chargés avec un seuil à 20 % de formes désamidées, ce qui est très élevé mais a été laissé car il s'agit d'une forme liquide moins stable et ces valeurs ont été acceptées à péremption dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché. Les spécifications de la Pharmacopée doivent couvrir la durée de vie du produit.

Pour information, un dosage sur un produit de l'échantillothèque de l'ANSM a montré un taux de formes désamidées de 25 %, 2 ans après la fin de péremption.

- **Filgrastim (2206)** Suite à une demande de révision par l'autorité compétente finlandaise afin d'introduire une méthode de dosage des protéines apparentées plus robuste, cette monographie a été proposée au pharmeuropa 25.3. Dans un même temps, une étude collaborative pour qualifier la SCR 2 de Filgrastim était réalisée en utilisant la méthode HPLC de la version non révisée de la monographie. Lors de la réponse à l'enquête par Norsta à la Pharmacopée Européenne, il a été souligné la nécessité de vérifier que la nouvelle SCR proposée soit en adéquation avec la nouvelle méthode HPLC proposée, ce qui a été vérifié par la DEQM (PA/PH/LAB 6 (14) 9 sept 2014).

- **Busereline (1077)** : Cette monographie avait déjà été mise en enquête au pharmeuropa 25.1 et les commentaires post enquête publique traités en décembre 2013. En 2014, un fabricant a proposé une nouvelle méthode HPLC pour les substances apparentées. Celle-ci n'apportant rien de plus par rapport à la méthode en enquête, n'a pas été retenue et la monographie devrait passer en Commission Européenne de Pharmacopée de novembre 2014.

- **Héparine (0333)** : pour la recherche d'impureté, la SAX HPLC ne comportait pas de limite, il a été ajouté une limite.

- **Hyaluronate de sodium** : modification car nouvelles modalités de production par génie génétique.

3.6 Groupe 1

Le groupe 1 actuel est constitué de la fusion entre l'ancien groupe 1 et le groupe MMM. Le groupe MMM était en charge de la révision du chapitre 5.1.6 Méthodes rapides en microbiologie. Les sujets traités sont nombreux. Deux réunions ont eu lieu en 2014.

Une prochaine réunion est prévue le 10 décembre 2014.

- Chapitre 5.1.2 « Indicateurs biologiques de stérilisation »

C'est un chapitre très lié au 5.1.1. De très nombreux commentaires ont été reçus par l'EDQM suite à l'enquête publique dont ceux de la délégation française.

Un nouveau texte a été examiné partiellement par le groupe 1. La majorité des commentaires majeurs ont été également analysés afin de pouvoir en tenir compte.

Le travail sera poursuivi lors de la prochaine réunion du groupe 1.

Des élargissements de définition vont être nécessaires : Elargir la définition aux indicateurs biologiques de dépyrogénéisation (endotoxine) et élargir au cas particulier de la filtration sur membrane (bactérie vivante)

- Chapitre 5.1.11 « Essai de détermination des activités bactéricide et levuricide » « Test for determination of the bactericidal and yeasticidal activity »

Ce chapitre est finalisé depuis un certain temps mais attend d'être relu par le groupe 1. Il devrait être mis en enquête publique début 2015.

Il s'agit d'un sujet très important sur l'activité antibactérienne et levuricide des préparations antiseptiques. Ce sujet a été proposé par la France à la session 134 de la Commission Européenne de Pharmacopée (document PA/PH/EXP.1/T(09)19, août 2009) de novembre 2009 et il est à noter qu'un chapitre existe à la Pharmacopée Française depuis 2010. Cette demande a été initiée pour permettre une évaluation harmonisée des préparations antiseptiques et au minimum équivalente à celle des biocides.

Pour information, ce chapitre pharmacopée a été écrit en cohérence des normes CEN qui sont des normes européennes visant les préparations antiseptiques et également les désinfectants :

NF EN 1040 « Essai quantitatif de suspension pour l'évaluation de l'activité bactéricide de base des antiseptiques et des désinfectants chimiques » et

NF EN 1275 « Essai quantitatif de suspension pour l'évaluation de l'activité fongicide ou levuricide de base des antiseptiques et des désinfectants chimiques ».

La pharmacopée européenne ne gère pas le champ « désinfectant » qui est sous la législation des biocides.

L'expert fait état d'un souci au niveau des tests à réaliser ou il est demandé de faire l'essai à une concentration à 1,25 (125 %), ce qui n'est pas possible dans le cas d'une solution concentrée.

- Chapitre 5.1.6 : « Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique » « Alternative methods for control of microbiological quality »

Ce chapitre était auparavant géré par le groupe exclusif MMM maintenant fusionné.

Le texte est finalisé depuis longtemps mais l'introduction d'exemples de validations pose toujours problème.

Une publication au Pharmedica 27.1 est envisageable par la Pharmacopée Européenne (délai de traduction à prévoir).

- Question d'un expert vaccin vétérinaire à un expert français groupe 1 :

Suite à la rédaction du chapitre vétérinaire 5.2.5 : « **matières premières d'origine animale utilisées pour la préparation de médicaments immunologiques à usage vétérinaire** » une phrase a été rajoutée:

« Pour l'inactivation de virus potentiellement contaminants, un traitement par stérilisation par la vapeur comme décrit dans le chapitre général 5.1.1. Méthodes de préparation des produits stériles est considéré comme une procédure valide. »

Cette phrase vise à ne pas redemander systématiquement une validation de l'inactivation virale par autoclavage. En effet, une étude collaborative a été réalisée au niveau des vaccins vétérinaires pour prouver que l'utilisation de l'autoclavage permet d'inactiver des virus de référence dans le domaine vétérinaire (différentes catégories de virus de famille différentes).

Le chairman du groupe 1 doit assister à la réunion 15V du 15-16 octobre 2014 sur cette question.

Y'a-t il eu des informations coté groupe 1 ?

Pourquoi la pharmacopée ne définit pas d'indicateurs pour prouver l'inactivation virale ?

Réponse : Pas d'information en dehors du fait qu'il n'existe pas actuellement d'indicateurs biologiques « viraux » pour prouver une inactivation virale.

Ce sujet concerne des « indicateurs d'inactivation virale ». Il s'agit d'un travail en cours de process et différent de la problématique de stérilisation.

Cette thématique n'est pas celle du chapitre 5.1.2.

Il n'est pas certain que ce soit du ressort du groupe 1.

Cette question sera suivie.

Il est suggéré de faire un commentaire sous forme d'une phrase plutôt dans le chapitre 5.1.1 **Méthodes de préparation des produits stériles**.

Les études évoquées devront être fournies à l'ANSM avant l'envoi des commentaires : rapport d'étude de plusieurs firmes vétérinaires avec des contaminations virales qui ont montré qu'on ne retrouvait pas de virus après autoclavage.

3-7 Groupe BET (Bacterial Endotoxin Test)

Il s'agit d'un groupe issu de la fusion de 2 groupes : BET et MAT. Cette fusion a été réalisée car le test d'activation des monocytes (MAT) et la recherche d'endotoxine (BET) sont des méthodes de recherche de substances pyrogènes alternatives à la recherche de pyrogènes sur lapin.

Les chapitres réglementaires traités par ce groupe ou en relation avec ce groupe sont les suivants :

- chapitre 2.6.14 - **Essai des endotoxines bactériennes**.

Ce chapitre est harmonisé avec les pharmacopées américaines et japonaises.

- chapitre 5.1.10 - **Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes**

- chapitre 2.6.30 - **Test d'activation des monocytes**

- chapitre 2.6.8 - **Pyrogènes**

Le groupe s'est réuni 2 fois en 2014 dans le but de promouvoir ces méthodes à la place du test pyrogène sur lapin dans le cadre de la réduction des essais sur animaux (3Rs).

En février le travail a porté sur le **chapitre 5.1.10** qui a été finalisé et sera publié au Pharmeuropa 26.4 :

Les modifications concernent l'introduction d'une analyse de risque pour indiquer vers quelle méthode se diriger en fonction du procédé de production et l'introduction du test MAT en remplacement du test pyrogène.

La méthode A en gel point final n'est plus considérée comme la méthode de référence, toutes les méthodes proposées dans le 5.1.10 sont dorénavant équivalentes et a été rajouté la possibilité d'utiliser le facteur C recombinant.

En octobre, le travail a porté sur le **chapitre 2.6.30** : La discussion a concerné le choix du substrat cellulaire et la nécessité ou non d'en privilégier un.

Il a été décidé de la nécessité de qualification systématique du substrat cellulaire choisi à l'aide de contrôle endotoxinique et également de substances pyrogènes non endotoxiques.

Une phase préliminaire d'élaboration de ce type de contrôle est actuellement en cours avec participation de plusieurs laboratoires dont l'ANSM.

Point concernant une lignée cellulaire (citée dans la monographie mise en enquête publique) :

Certaines lignées ne sont pas utilisables directement par les industriels pharmaceutiques à cause d'une licence dont l'usage exclusif en France est donné à un prestataire de service. Les industriels ne peuvent donc pas avoir accès facilement à la lignée cellulaire qui donne les meilleurs résultats. Les autorités compétentes ont, elles, accès possible à ces lignées.

En conclusion :

Il semble délicat de recommander une lignée brevetée avec une licence exclusive pour son utilisation. Ce point devra être remonté à la Pharmacopée Européenne.

A noter : La lignée cellulaire continue en question est nommée entre parenthèse dans la Ph Eur et semble être la meilleure lignée.

3-8 Groupe 15

La dernière réunion du groupe 15 a eu lieu les 23 et 24 septembre 2014

- **Chapitre 2.6.35 : « Methods used for detection and assessment of residual substrate cell DNA »** = méthodes utilisées pour la détection et l'évaluation de l'ADN résiduel. Il fait suite à la révision du chapitre **5.2.3 : « Substrats cellulaires utilisés pour la production de vaccins pour usage humain »** qui lui-même a été révisé pour s'harmoniser avec le guideline de l'OMS qui traite de substrats de manière plus large sur tous les produits biologiques. Il est apparu nécessaire d'avoir un chapitre plus détaillé sur la recherche d'ADN résiduel afin d'introduire de nouvelles méthodes sur la quantification d'ADN résiduel, et sur la détermination de la taille de l'ADN.

Ce travail, après validation par la Commission Européenne de Pharmacopée, a été confié au groupe 15 et plus particulièrement à la délégation française. Ce chapitre sera ensuite diffusé dans les différents groupes impactés par cette thématique commune aux produits de biotechnologie (6, 6B, P4 Bio, 15V). A été proposé à la dernière réunion par la délégation française, un plan détaillé avec avantages et inconvénients des méthodes et descriptions sommaires de celles-ci. Une rédaction du document est demandée pour le prochain groupe 15 de février 2015.

A été discuté le maintien ou pas de la méthode d'hybridation qui dans l'USP va être retirée. Il a été décidé de garder cette méthode sans la détailler car certains fabricants l'utilisent encore.

- **Chapitre 5.2.3 : Substrats cellulaires utilisés pour la production de vaccins pour usage humain.**

Ce chapitre révisé est au programme du pharmeuropa 26.4 : [PA/PH/Exp. 15/T \(14\) 16 ANP](#) et sera au programme du prochain Comité Français de Pharmacopée « produits biologiques et thérapies innovantes » de janvier 2015.

- **Chapitre 2.6.16 « Essais des agents étrangers dans les vaccins viraux pour usage humain »**
« Tests for extraneous agents in viral vaccines for human use »

Il est apparu nécessaire de réviser ce chapitre suite à la mise à jour des textes de l'OMS et d'en profiter pour refaire un état des lieux des tests importants à réaliser, de la nécessité ou non d'utiliser encore des tests in vivo dans le contexte de la réglementation des 3Rs. Quelle est la pertinence des tests, à quel niveau dans le process de fabrication faut-il les réaliser, quels sont les tests que l'on peut supprimer, quels sont ceux qu'on peut remplacer par des tests alternatifs. La notion d'évaluation du risque a été

discutée au niveau de l'OMS. Un travail important, encadré par Rebecca L. Sheets du NIH (USA) et actuellement en cours d'édition dans Vaccine « **Systematic evaluation of in vitro and in vivo adventitious virus assays for the detection of viral contamination of cell banks and biological products** » a servi de base pour le travail de révision du 2.6.16 car il s'agit d'un document argumenté et exhaustif. Dans cet article, toutes les méthodes ont été reprises avec évaluation de leur pertinence et de leur sensibilité. Des tableaux de synthèse se basant sur le chapitre actuel, les propositions de l'article, des propositions propres ont été soumis par la délégation française au groupe 15 et ont été acceptés pour la plupart. La rédaction du chapitre révisé sera donc à proposer par la délégation française en février 2015 lors du prochain groupe 15.

Une enquête de l'EDQM (résultats dans document [PA/PH/Exp.15/T \(12\) 29](#) de septembre 2012) avait permis d'interroger les industriels afin de faire l'état des lieux de ce qui est fait.

- **Monographie 0215: « Vaccin poliomyélitique oral »**
« Poliomyelitis vaccine (oral) »
- **Chapitre 2.6.19: « Essai de neurovirulence du vaccin poliomyélitique oral »**
« Test for neurovirulence of poliomyelitis vaccines (oral) »

La révision de ces thématiques est à l'initiative de la délégation française pour harmoniser avec les textes de l'OMS.

Le changement majeur proposé concernait l'utilisation de souris transgéniques à la place de tests sur des singes.

Après discussion, il a été décidé de ne plus faire état des protocoles détaillés des tests sur singe et sur souris transgénique puisque ces tests sont déjà décrits dans les documents de référence de l'OMS. Au final le chapitre 2.6.19 sera annulé (Commission Européenne de Pharmacopée 150 de Novembre 2014) et les informations intégrées dans la monographie 0215.

- **Monographie 0153 « Vaccin à usage humain »**

Un chapitre général récent 5.1.11: « Protéines vectrices pour la production de vaccins polysidiques conjugués pour usage humain » a été récemment publié et sera d'application obligatoire en janvier 2015. Ce chapitre a été élaboré à l'initiative de la délégation française.

La monographie 0153 consiste à intégrer la référence à ce nouveau chapitre. La révision devrait être au programme du pharmeuropa 27.1 de janvier 2015.

- **Chapitre 2.7.35: « Immunonephelometry for vaccine component assay »** est un sujet proposé par la délégation française en Commission européenne de pharmacopée 144 de novembre 2012.

Il s'agit d'un chapitre sur l'immunonéphéломétrie utilisée pour la quantification des antigènes polysidiques des vaccins polysidiques. Ce chapitre sera mis en enquête publique au pharmeuropa 27.1 de janvier 2015 et sera étudié au Comité Français de Pharmacopée « produits biologiques et thérapies innovantes » d'avril 2015.

- Un «position paper» est actuellement en cours d'étude par un sous-groupe auquel participent des membres du groupe 15 sur comment substituer les méthodes in vivo (3 Rs) par 1 ou plusieurs méthode et qui a pour but de donner des informations sur comment valider cette substitution et des pistes pratiques sur les remplacements de méthodes. Le document s'intitule en anglais « **Validating alternative methods to in vivo assay** » et des exemples de validations doivent venir compléter le travail en cours. D'autres groupes seront ensuite destinataires de ce travail car la thématique intéresse d'autres groupes de la pharmacopée européenne, notamment le 15V.

4 – Dossiers à examiner en séance / Vaccins à usage humain (groupe 15) Pharmeuropa 26.3

4.1 Nouvelle monographie

- Vaccin haemophilus type b et méningococcique groupe C conjugué (2622) PA/PH/Exp 15/T (14) 10 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie dont les exigences ont pour base les monographies individuelles Vaccin méningococcique polyosidique (0250) et Vaccin conjugué méningococcique groupe C (2112).
Aucun commentaire reçu.

Conclusion : Aucun commentaire à transmettre à la DEQM

4.2 Révisions communes "molecular size"

| | |
|--|-------------------------------|
| - Vaccin méningococcique polyosidique (0250) | PA/PH/Exp 15/ T (14) 5 ANP |
| - Vaccin pneumococcique polyosidique (0966) | T (14) 6 ANP |
| - Vaccin typhoïdique polyosidique (1160) | T (14) 7 ANP |
| - Vaccin conjugué méningococcique groupe C (2112) | T (14) 13 ANP |
| - Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué adsorbé (2150) | T (14) 14 ANP |
| - Vaccin conjugué de l'haemophilus type b (1219) | T (14) 15 ANP |

En juin 2012, une demande de révision mineure de la part des autorités françaises a été faite à la DEQM : (document PA/PH/Exp 15/T (14) 10 ANP). Cette demande est commune aux 6 monographies ci-dessus et concerne une modification du paragraphe « distribution de taille moléculaire » afin d'intégrer les évolutions technologiques telle la chromatographie d'exclusion couplée à une triple détection (viscosité, réfractométrie et diffusion de lumière) qui permet de déterminer la masse moléculaire exprimée en daltons. La rédaction de ces monographies révisées est conforme à notre demande initiale.
Aucun commentaire reçu.

Conclusion : Aucun commentaire à transmettre à la DEQM

4.3 Proposition de demande de révision de « Vaccin conjugué de l'haemophilus type b (1219) »

Au décours de l'étude de la révision de cette monographie un commentaire est parvenu en dehors du champ de révision. Dans ce cas la procédure veut qu'une demande de révision soit à nouveau transmise à la Commission Européenne de Pharmacopée.

Il est proposé de modifier le troisième paragraphe de la partie « **Dispositions générales** » dans laquelle il est toujours requis d'avoir recours au modèle animal en cas de revalidation du procédé de production pour démontrer la capacité du vaccin à induire une réponse immune cellules T dépendante. En effet, le test d'immunogénicité sur souris qui avait été supprimé du contrôle de routine du vaccin il y a plusieurs années, est un test peu sensible pour détecter des petites modifications du conjugué. Il existe aujourd'hui des méthodes analytiques beaucoup plus pertinentes et spécifiques (analyse de la taille et du PRP libre) pour garantir l'absence de modification du conjugué après un changement de procédé.

Le recours à un modèle animal ne paraît donc plus indispensable et donc à supprimer dans le cadre de l'application des principes des 3Rs et de la directive EU 2010/63/EU.

Un avis favorable est recueilli en séance mais nécessite d'être rediscuté lors du prochain Comité suite à la réception d'avis contraires.

Les autres vaccins polyosidiques conjugués pneumococcique et méningococcique seront impactés.

5 – Dossiers à examiner en séance/Allergènes (groupe ALG) Pharmeuropa 26.3

5.1 Révisions :

Produits allergènes (1063) : PA/PH/Exp. ALG/T (14) 1 ANP

La monographie générale a été révisée pour tenir compte de la publication de monographies spécifiques de matières premières pour produits allergènes portant sur les fragments d'épithélium et phanères d'animaux (2621), les venins d'hyménoptères (2623), les acariens (2625), les moisissures (2626) et les pollens (2627). Des informations supplémentaires ont été ajoutées sur la contamination microbienne des matières premières.

Les spécifications contenues dans le paragraphe matières premières ont été supprimées de cette monographie et remplacées dans les monographies spécifiques.

Des commentaires ont été reçus des deux fabricants français d'extraits allergènes. Ils ont été soumis au comité et présentés sous forme d'un tableau récapitulatif. Ces commentaires concernaient le chapitre matières premières.

En conclusion, les commentaires suivants seront transmis à l'EDQM :

Ligne 5 p.2 : Une demande de prendre en compte les recommandations du guideline EMA en faisant les études de stabilité sur l'allergène représentatif du groupe homologue lorsque cela est possible, a été acceptée.

« Les matières premières sont conservées dans des conditions contrôlées, justifiées par des données de stabilité, obtenues sur l'allergène représentatif du groupe homologue quand il existe. »

Ligne 6-7 p2 : il est ajouté « autant que possible », car il est parfois difficile d'avoir une bonne homogénéité dans les récoltes.

« La récolte ou la production, ainsi que les traitements appliqués aux matières premières, sont conduits de façon à garantir, autant que possible, leur reproductibilité de lot à lot. »

Ligne 38 p2 : Pour une meilleure compréhension, mettre à la ligne la phrase : "Les aliments doivent être... »

Ligne 10 p3 (procédé de production) : Il est demandé de mettre en évidence que ces lignes ne concernent que les extraits obtenus à partir de moisissures, utilisés pour une administration parentérale : "Pour les allergènes obtenus à partir de moisissures, utilisés pour une administration parentérale, le procédé de production fait l'objet d'une validation permettant de démontrer que les produits satisferaient à l'essai de toxicité anormale des immunosérums et vaccins pour usage humain (2.6.9), s'il leur était appliqué."

Le paragraphe suivant ligne 14 :

La phrase : « Lors de la fabrication, du conditionnement, de la conservation et de la distribution des produits allergènes destinés à d'autres voies d'administration, des mesures appropriées sont prises pour assurer la qualité microbiologique; des recommandations sont fournies à cet égard dans le chapitre 5.1.4. *Qualité microbiologique des préparations* », doit être remontée à la ligne 9 car elle concerne la qualité microbiologique des produits allergènes destinés à d'autres voies d'administration.

Ligne 22 p. 3 « Les produits allergènes peuvent contenir des conservateurs antimicrobiens appropriés, dont la nature et la concentration doivent être justifiées. » Il serait nécessaire de prouver l'efficacité antimicrobienne de ces conservateurs et donc de faire appel à la monographie déjà existante : 5.1.3 *Efficacité de la conservation antimicrobienne*.

Ligne 1 à 5 p.4 paragraphe sur la caractérisation de la référence interne

« Cette détermination peut être effectuée au moyen des étalons de référence spécifiques aux allergènes individuels, lorsqu'ils sont disponibles. »

Pour rappel, cette phrase a été ajoutée en 2013 lors de la mise à disposition de 2 Références Européennes (Bet v1 et Phl p5). Elle concerne le dosage des allergènes individuels dans la préparation de référence interne. De même une phrase a été ajoutée dans le paragraphe identification.

Pour ce paragraphe, une question sera posée à l'EDQM : Rien n'est spécifié dans le paragraphe allergènes individuels (L.18 p5) et il existe chez les fabricants, un historique établi avec d'autres références pour le dosage des lots.

Quelles seront les modalités d'application ? Et donc, quelles seront les implications sur les spécifications établies pour le dosage des lots de préparation mère ?

Ligne 1 p.5 : Profil protéique : spécifier les chapitres (2.2.31, 2.2.54)

5.2 Nouvelles monographies :

Cinq nouvelles monographies de matières premières ont été publiées dans le Pharmedica 26.3

5.2.1 Certains commentaires sont apparus être communs à toutes les monographies :

Ils concernent :

-Le lot de référence : Ajouter : « Ce lot de référence peut être: une préparation de référence interne, si elle est disponible, un extrait de la matière première ou un échantillon d'un lot de production. »

-Le paragraphe reproductibilité de lot à lot : la première phrase est remaniée, pour indiquer que les essais sont faits sur tous les lots et que d'autres techniques peuvent être faites si elles sont justifiées.

« Pour établir la reproductibilité de lot à lot, un ou plusieurs des essais suivants, ou toute autre technique appropriée, sont ~~utilisés~~ effectués sur chaque lot. Le choix des essais effectués doit être justifié. »

- Remplacer : "Teneur en allergène majeur" par "Allergènes individuels" pour être homogène avec la monographie « produits allergènes » et avec le guideline EMA.

- Pour l'essai « Eau » : La perte à la dessiccation est parfois utilisée par les laboratoires.

Les teneurs en eau des substances allergéniques sont déterminées au cas par cas, pour chaque allergène, selon les données résultant du contrôle d'une quantité significative de lots et sur la base des résultats de stabilité. C'est ce que doit refléter la spécification.

Il est proposé d'écrire : « Teneur en eau (2.5.12.ou 2.5.32) ou perte à la dessiccation (2.2.32):

Des spécifications seront données au vu de l'historique du contrôle de lots et des données de stabilité. »

5.2.2 Pollens pour produits allergènes PA/PH/Exp. ALG/T (14) 6 ANP

Les commentaires suivants seront transmis à l'EDQM :

-Paragraphe production :

Il est demandé de mettre dans le paragraphe production, la phrase (Ligne 20 p.2) : « L'identification de l'espèce est réalisée sur la plante à partir de laquelle le pollen a été récolté, selon les méthodes des clés dichotomiques publiées. ». L'identification de la plante n'est pas possible au niveau de la matière première finale. Cette étape est réalisée par le récolteur/fournisseur.

Une question sera posée, concernant une précision : préciser la méthode des clés dichotomiques. Quel est le référentiel utilisé ?

-Reformuler la première phrase du chapitre Production :

Les pollens pour produits allergènes sont définis par leur espèce, et leur origine géographique et les caractéristiques du terrain d'origine. Pour les espèces cultivées, ~~les caractéristiques du terrain d'origine et les traitements qui lui ont été appliqués sont spécifiés. Pour le pollen récolté à partir d'espèces sauvages, la nature des zones de récolte est spécifiée.~~

- Dans le deuxième paragraphe du même chapitre, il est proposé de supprimer le mot « homogénéité ». Prouver l'homogénéité lors de la récolte est difficile selon les fournisseurs. De plus, cette exigence est réitérée sur le pollen récolté et éventuellement traité. La phrase proposée est : « Les méthodes de récolte sont décrites et doivent garantir l'origine, la qualité, ~~l'homogénéité~~ et la traçabilité du pollen. »

-Ligne 29 : changer « processus » en « procédé ». Supprimer « de matière première ».

Il est demandé d'ajouter la possibilité de tenir compte des groupes homologues.

Il est donc proposé d'écrire : « Tout changement majeur dans la production de pollen pour produits allergènes (introduction d'un nouveau procédé ou d'un nouveau fournisseur ~~de matière première~~, par exemple), sera qualifié pour chaque espèce. Cependant le regroupement des espèces proches est acceptable, si justifié. »

- Ligne 31 p.1 : La contamination microbienne est très variable sur les pollens et le dénombrement est peu précis car il existe une variabilité importante de la méthode sur les pollens. La qualification du fournisseur n'est pas possible si la contamination microbienne varie à chaque lot. C'est pourquoi il est demandé d'effectuer le test sur chaque lot.

« Il se peut que la contamination microbienne du pollen soit inévitable et il convient d'effectuer des contrôles sur ~~un nombre représentatif de lots de pollen pour produits allergènes (définis, par exemple, par année et lieu de récolte) et à chaque fois qu'il est fait appel à un nouveau fournisseur et/ou qu'un nouveau procédé est appliqué~~ tous les lots; si la détermination de la contamination microbienne n'est pas applicable, une justification devra être fournie. »

-Ligne 39 à 42 : il est demandé de compléter la phrase :

« La récolte et la production, ainsi que les traitements appliqués au pollen, sont conduits de façon à garantir la reproductibilité de la ~~composition~~ qualité de lot à lot, en tenant compte de la variabilité naturelle attendue".

-Ligne 44 : Remplacer « type » par « espèce » : « Un lot de référence approprié est établi pour chaque espèce de pollen »

- Dans le paragraphe reproductibilité de lot à lot, ligne 3 p.2 : écrire « Des variations entre les différents lots sont prévisibles du fait, par exemple, de différents d'emplacements géographiques ~~différents~~ des zones de récolte ou de variations climatiques au cours de la période de croissance. »

- Identification ligne 22 p.2 : Le contrôle de la position des ouvertures peut être difficile. Mettre :

« Des essais d'identité sont effectués sur chaque lot ~~individuel~~ de pollen à l'aide de méthodes appropriées (microscopie, par exemple). La couleur, la taille, la forme, le nombre et, lorsque cela est possible, la position des ouvertures, et tout autre élément caractéristique sont décrits. Ces caractères sont comparés à ceux d'un lot de référence ou à ceux figurant dans des documents de référence. »

Remplacer « aperçus » par « ouvertures » et supprimer « individuel ».

- Essai : Ajouter un essai :

Contamination microbienne : Une limite applicable à la contamination microbienne doit être établie sur la base des données historiques.

5.2.3 Acariens pour produits allergènes PA/PH/Exp. ALG/T (14) 4 ANP

Les commentaires suivants seront transmis à l'EDQM :

- Ligne 1 : définition : remplacer « inactivées » par « tués » :

« Les acariens pour produits allergènes sont des cultures d'acariens ~~inactivées~~ tués pouvant être composées de particules fécales, de corps d'acariens, de débris de corps d'acariens, d'œufs, de larves et de résidus issus du milieu de culture. »

- A des fins de sécurité et pour être homogène avec le guideline EMA, il est important de rappeler d'éviter l'emploi de substances d'origine animale pour la culture des acariens.

Ajouter ligne 18, chapitre Production: « Les acariens pour produits allergènes sont obtenus par des techniques de culture. La méthode de culture des acariens est décrite et doit garantir l'origine, la qualité, l'homogénéité et la traçabilité des acariens. Le milieu de culture utilisé doit être exempt de substances d'origine animale. »

-Ligne 24 : modifier « les acariens sont tués » et supprimer « pertinentes »

« Les ~~cultures~~ d'acariens à maturité ~~est~~ sont ~~inactivée~~ tués par des méthodes qualifiées permettant de maintenir ~~les~~ leurs propriétés allergéniques ~~pertinentes~~ ». »

-Ligne 29 : changer « processus » en « procédé ». Il est demandé d'ajouter la possibilité de tenir compte des groupes homologues.

Il est donc proposé d'écrire : « Tout changement majeur dans la production d'acariens pour produits allergènes (introduction d'un nouveau procédé ou d'un nouveau fournisseur d'acariens par exemple), sera qualifié pour chaque espèce. Cependant le regroupement des espèces proches est acceptable, si justifié. »

-caractères Ligne 14 p2 :

Pour une meilleure compréhension la phrase sera reformulée comme suit :

Les acariens pour produits allergènes se présentent sous la forme d'une poudre jaune à brune, pouvant contenir un ou plusieurs des éléments suivants : des corps, des débris de corps, des œufs, des larves, des particules fécales et éventuellement des résidus de milieux de culture.

- Identification ligne 18 p.2 : Modifier la phrase

« L'identité de l'espèce d'acarien est confirmée par des caractéristiques morphologiques macroscopiques (couleur, apparence, ..) et des caractéristiques morphologiques microscopiques (forme des acariens, dimension des pattes, nombre et répartition des poils, et si nécessaire la géométrie de ses stries dorsales...) par comparaison avec un lot de référence ou... »

- Ligne 21 p.2 : Modifier la phrase :

« Alternativement, l'identité peut également être confirmée par des méthodes d'analyse protéique (par exemple: profil protéique, allergènes individuels ...) ou une identification génétique, si elles sont effectuées..."

- Essai ligne 25 p.2 : Eléments étrangers

A cette étape la matière première a subi de profondes modifications physiques résultant des étapes de congélation et lyophilisation qui ne permettent plus d'identifier d'autres éléments. La recherche des éléments étrangers est faite au stade de la production. Il en est de même pour les moisissures (ligne 22-23 p.1 production). De plus la recherche d'une contamination par des moisissures n'est pas faite par microscopie, mais par microbiologie.

Il est proposé de remplacer le paragraphe par :

Éléments étrangers : Les éléments étrangers sont définis comme étant des particules ne faisant pas partie de la culture d'acariens, c'est-à-dire toute matière particulière ne résultant pas du milieu de culture ou des acariens. Les éléments étrangers sont habituellement décelés au moyen d'une méthode microscopique appropriée. Une limite applicable à la quantité d'éléments étrangers doit être établie sur la base de données historique.

5.2.4 Moisissures pour produits allergènes : PA/PH/Exp. ALG/T (14) 5 ANP

Les commentaires suivants seront transmis à l'EDQM :

- Définition Ligne 12 p.1 :

Pour homogénéiser les monographies matières premières, il faut indiquer « inactivées »

Il est demandé de supprimer *Candida* (non autorisées en France).

Le paragraphe proposé est :

Les moisissures pour produits allergènes sont principalement constituées de cultures de moisissure inactivées pouvant contenir du mycélium et/ou des spores, et éventuellement des constituants allergéniques libérés dans leur milieu de culture. Les moisissures sont des champignons filamenteux microscopiques appartenant généralement aux genres *Alternaria*, *Aspergillus*, ~~*Candida*~~, *Cladosporium* et *Penicillium*.

- Il est demandé de remplacer "souche" par "espèce" dans la monographie.

- Le test "espèces étrangères de moisissures" est réalisé sur la matière première au cours de sa production. Il est réalisé par des repiquages sur des milieux et dans des conditions de culture appropriés.

Le premier paragraphe du chapitre production est modifié :

« La méthode de culture, d'inactivation, de récolte des moisissures et les activités postérieures à la récolte sont décrites et doivent garantir l'origine, la qualité, l'homogénéité et la traçabilité de la moisissure. Il convient de spécifier le type de matière première récoltée (mycélium et/ou spores). Des mesures appropriées doivent être mises en œuvre pour éviter la contamination par des espèces étrangères de moisissure. L'absence de moisissure d'espèces étrangères est déterminée par des contrôles de pureté réalisés à différents stades de la production.

La teneur en mycotoxines est déterminée suivant une périodicité définie en fonction des espèces sur un nombre représentatif de lots de matière première et lors de changement dans le procédé de production, sauf justification contraire. »

- Remarque rédactionnelle Ligne 26 p1 : Remplacer « processus » par « procédé ».

-Essai : Ligne 19 p.2 : Espèces étrangères de moisissure :

L'absence d'espèces étrangères de moisissures est déterminée par examen macroscopique et microscopique, lors de la production.

Ligne 24 : L'essai « Mycotoxine » est supprimé des essais, puisqu'il est déplacé dans la rubrique production.

-Identification ligne 13 p.2 : Modifier la phrase:

« L'identité de la moisissure est confirmée par des caractéristiques ~~morphologiques~~ macroscopiques (couleur, apparence, ..) et des caractéristiques morphologiques microscopiques....

"Alternativement, l'identité peut être confirmée par des méthodes d'analyse protéique (par exemple: profil protéique, allergènes individuels ...) ou une identification génétique, si elles sont effectuées..."

5.2.5 Fragments d'épithélium et phanères d'animaux pour produits allergènes PA/PH/Exp. ALG/T (14) 2 ANP

Les commentaires suivants seront transmis à l'EDQM :

-Ligne 26 p.1 dans le chapitre production

La phrase située dans le chapitre identification p2 L.28 : « L'identité de l'espèce animale est confirmée par un vétérinaire ou une autre personne compétente. » devrait être dans le chapitre production car un vétérinaire n'est pas en mesure de faire une identification sur la matière première qui entre en production. Il est proposé d'écrire ligne 26 p.1 dans le chapitre production :

« Il est entendu que, le cas échéant, le soin apporté aux animaux et les pratiques d'élevage suivent les principes décrits pour la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques. Un vétérinaire responsable ou une autre personne compétente confirme l'identité de l'espèce animale, la bonne santé des animaux et vérifie l'absence d'éléments étrangers (parasites, poussières, poils d'autres animaux). Il est vérifié que la peau est intacte avant le prélèvement et qu'il n'a pas été récemment administré aux animaux de préparation en application cutanée, comme des antiparasitaires.... »

- Identification Ligne 27 p2:

Les phanères d'animaux peuvent être reçus par les laboratoires sous forme de poudre, dont l'identification par analyse macro et microscopique n'est pas pertinente, ni discriminante.

Il est proposé d'ajouter « si applicable »:

« L'identité des fragments d'épithélium et phanères d'animaux est confirmée par leurs caractéristiques macroscopiques et microscopiques pertinentes par comparaison avec un lot de référence ou d'après des documents de référence, si applicable. »

Ligne 31 : écrire : « Alternativement, l'identité peut t être confirmée par des méthodes d'analyse protéique (par exemple: profil protéique, allergènes individuels ...) ou une identification génétique, si elles sont effectuées... »

- Essai : ligne 36 p.2 :

Reformuler la phrase : "L'absence d'éléments étrangers est déterminée par des essais appropriés...." une absence totale d'éléments étrangers (acariens) n'est pas possible. La recherche d'autres éléments n'est pas réalisable sur la matière première à réception mais en cours de récolte.

Il est proposé de remplacer la phrase par : "La contamination par les acariens phanérophages est évaluée par des essais appropriés.»

5.2.6 Venins d'hyménoptères pour produits allergènes : PA/PH/Exp. ALG/T (14) 3 ANP

Les commentaires suivants seront transmis à l'EDQM :

-Définition : ligne 12 p.1 : Pour être homogène avec la monographie "pollens", il convient de rédiger la définition comme tel :

« Ils contiennent des substances solubles, notamment des protéines qui leur confèrent , en particulier la phospholipase et la hyaluronidase. »

-En Français écrire : La hyaluronidase.

- Production : Ligne 21 p.1. Remplacer « L'extraction » par « La récolte du venin peut être réalisée par électrostimulation. »

-Ligne 28 p.1 : il est demandé l'ajout de « nature bactéricide de la matière première, par exemple, »
Dans la phrase : « si la détermination de la contamination microbienne n'est pas applicable (nature bactéricide de la matière première, par exemple), une justification devra être fournie.

- Ligne 31 p.1 : Supprimer « pureté », aucun test de pureté n'est préconisé dans la section Essai.

- Ligne 43 p.1 : Reproductibilité de lot à lot : ajouter : « Le choix des essais et de l'étape de production à laquelle ils sont effectués, doit être justifié. »

- Ligne 5 p.2: Déplacer (à la ligne 47) l'ordre des essais pour donner de l'importance aux tests d'activité enzymatique (activité de la hyaluronidase ou de la phospholipase) allergènes majeurs. Ces tests, notamment la hyaluronidase, sont le plus souvent utilisés comme test d'activité.

-Caractères Ligne 7 p.2 : une nouvelle rédaction est proposée :

« Les Venins d'hyménoptères pour produits allergènes se présentent sous forme de sacs ou de liquides incolores à jaunâtre, ou de poudre blanche à jaunâtre" »

-Production :

« L'espèce d'hyménoptère, dont est extrait le venin, est identifiée et spécifiée. » Ajouter ligne 19
« L'Identification doit être basée sur les caractères morphologiques selon les clés dichotomiques publiées. »

Ligne 11 p2 Identification : La phrase « Les espèces des insectes utilisés pour produire le venin d'hyménoptères pour produits allergènes doivent être identifiées sur la base de caractéristiques morphologiques, selon les clés dichotomiques publiées. » sera supprimée puisqu'elle est ajoutée au paragraphe production. Pour les venins récoltés sous forme de sac, il n'est pas possible de faire une identification à ce niveau. L'identité de la matière première est vérifiée par la caractéristique morphologique de l'insecte.

-Ligne 11 p2 Ajouter « si possible » :

« Des essais d'identité sont effectués sur chaque lot individuel de venin à l'aide de méthodes appropriées, lorsque cela est possible... »

-Étiquetage :

L'étiquette indique le genre et l'espèce de l'insecte source. Ajouter :

« En cas de mélange d'espèces, les espèces sont indiquées dans le dossier du fournisseur. »

- Clôture de la séance à 17h15 -