

Numéro unique de document : CP042015013
Date document : 16 mars 2015
Direction : Direction des Contrôles
Pôle : Standardisation Pharmacopée Normalisation
Personne en charge : Marie-Lise MIGUERES

Comité Français de la Pharmacopée « Produits Biologiques et Thérapies Innovantes »

CP04 Séance du 19 janvier 2015

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
Pascal	ANGER	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Danièle	BENSOUSSAN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Brigitte	BIREBENT	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie	BOIRET-DUPRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Luc	CAMOIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphane	CORNEN	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jacqueline	DAYAN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sandy	DOU THE DARMON	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline	GUIGUE	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie	GUYOMARD-DEVANLAY	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Stéphanie	BUCHER	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques	LECHENET	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>	<input type="checkbox"/> en visio Lyon
Isabelle	MARTINACHE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Catherine	MICHALSKI	Partie-prenante	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Benoit	RAMOND	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie	UHLRICH	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Murielle	ANDRE	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine	ANNEQUIN	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Agnès	BERTOCCHI	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guillaume	BELIARD	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
Nicole	BORNSTEIN	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Patrice	CHAGNAUD	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Natacha	CHARLIER-BRET	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Xavier	CHENIVESSE	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Yves	CORTEZ	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie	DELESALLE	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laure	DELIGNIVILLE	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>	<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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie	LIEVRE	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphane	MAISONNEUVE	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Karine	MEUNIER	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Lise	MIGUERES	Représentant de l'Ansm Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie	MORGEAUX	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/>
Sonia	PRIEUR	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie	RIDOUX	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ordre du Jour	
10 h00	Début de la séance.
1	Introduction
1.1	Adoption du compte rendu du CFP « Produits biologiques et thérapies innovantes » n°2 du 9 octobre 2014 CP042014023
1.2	Suivi du CFP d'Octobre 2014
2	Dossiers à examiner en séance/ Vaccins à usage vétérinaire Pha 26.4
	Gestion des conflits d'intérêts
2.1	Nouvelle monographie - Elevages sains de poulets pour vaccins inactivés (5.2.13) PA/PH/Exp. 15V/T (12) 37 ANP
2.2	Révisions /10 monographies (voir tableau en annexe 1) - 14 56 ANP à 14 64 ANP
3	Dossiers à examiner en séance / Vaccins à usage humain (groupe 15) Pha 26.4
3.1	Révision PA/PH/Exp 15 / T (14) 16 ANP - Substrats cellulaires utilisés pour la production de vaccins pour usage humain (5.2.3)
3.2	Proposition de demande de révision (voir document en annexe2) - Vaccin conjugué de l'haemophilus type b (1219)
4	Dossiers à examiner en séance/ Groupe 1 Pha 26.4
4.1	Révision PA/PH/Exp 1/T(14)12ANP - Méthodes de préparation des produits stériles (5.1.1)
5	Programme de travail Retour d'information des groupes de la Ph Eur réunis depuis Octobre 2014
5.1	Groupe 6B
5.2	Groupe MAB
5.3	Groupe CTP
5.4	Groupe 1
5.5	Groupe 15V
13h00	Pause déjeuner
14h00	Reprise de la séance
6	Dossiers à examiner en séance/ Groupe BET Pha 26.4
6.1	Révision - Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes (5.1.10) PA/PH/Exp BET/T(14)6 ANP - Pyrogènes (2.6.8) révision mineure PA/PH/Exp BET/T(14)7 ANP
7	Dossiers à examiner en séance/Groupe 6/MG Pha 26.4
7.1	Révision - Cartographie peptidique (2.2.55) PA/PH/Exp 6/T(14)28 ANP
8	Dossiers à examiner en séance/ Groupe RCG Pha 26.4
8.1	Nouveau Texte PA/PH/Exp RCG/T(14)5 ANP - Matières premières utilisées pour la production de produits cellulaires à finalité thérapeutique et de médicaments de thérapie génique (5.2.12)
17h30	Fin de la séance

La séance est ouverte à 10H00.

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, 36 participants ont assisté à ce comité dont 24 personnes sur Saint Denis, 8 personnes sur Lyon et 4 sur Montpellier (en visioconférence).

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

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

1 – Introduction

Le compte rendu de la réunion n°2 du CFP «Produits Biologiques et Thérapies Innovantes» du 9 octobre 2014 est validé. Les remarques faites en séance sont prises en compte et une version définitive complétée et corrigée au niveau éditorial sera renvoyée aux membres et parties prenantes du comité.

La secrétaire de séance informe les participants des dates proposées pour les prochains CFP.

Les dates suivantes sont retenues :

Jeudi 9 avril 2015

Vendredi 19 Juin 2015

Déclaration des conflits d'intérêts par rapport aux points à l'ordre du jour	
Point 3.1 Substrats cellulaires utilisés pour la production de vaccins pour usage humain	Monsieur MALLET, Monsieur PRONCE, Madame UHLRICH
Point 3.2 Vaccin conjugué de l'haemophilus type b	Monsieur MALLET, Monsieur PRONCE, Madame UHLRICH
Point 4.1 Méthodes de préparation des produits stériles	Monsieur MALLET, Monsieur PRONCE, Madame UHLRICH
Point 6.1 Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes Pyrogènes	Monsieur MALLET, Madame MICHALSKI, Monsieur PRONCE, Madame UHLRICH
Point 7.1 Cartographie peptidique	Monsieur MALLET, Madame UHLRICH

2 – Dossiers à examiner en séance/ Vaccins à usage vétérinaire Pha 26.4 (groupe 15 V)

2.1 Elevages sains de poulets pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire (5.2.13)

Il s'agit d'un nouveau chapitre général visant à établir des exigences de qualité pour les œufs de poule embryonnés provenant d'élevages sains de poulets et utilisés pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire.

Ce chapitre général met en place des exigences juridiquement contraignantes pour garantir une qualité suffisante pour la matière première afin de permettre la suppression de l'essai des agents étrangers spécifiés effectué sur le produit final.

Des commentaires ont été reçus à l'ANSM. Ils sont discutés en séance.

Parmi les facteurs à surveiller, il est cité la qualité des œufs. Il est précisé que les critères d'appréciation de la qualité des œufs ne sont pas détaillés dans un autre document et que certaines maladies virales peuvent conduire à une déformation des œufs qui peut être détectée visuellement.

Dans le paragraphe décrivant les mesures à prendre en cas de détection d'une maladie infectieuse, il est cité « ... tous les produits issus de l'élevage ... ». Il est demandé si d'autres produits que les œufs sont issus des élevages ? Ces autres produits pourraient être des cellules embryonnaires issues des œufs, des organes, des cellules primaires comme les fibroblastes. Toutefois, dans tous les cas le point de départ est tout de même l'œuf. De plus, l'utilisation du terme « produits » aux lignes 23 et 24 rend les phrases peu claires pouvant faire comprendre qu'il existe des produits intermédiaires. Il est proposé de prendre ce commentaire de façon à avoir la réponse du groupe tout en précisant qu'on estime que les œufs sont les seuls produits issus de ces élevages.

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

2.2 Révisions des monographies : 14 56 ANP à 14 64 ANP

Ces révisions sont une conséquence du nouveau chapitre général décrit ci-dessus et ont pour objectif d'introduire un renvoi à ce nouveau chapitre, et le cas échéant de supprimer l'essai des agents spécifiés. Elles portent sur 9 monographies.

Aucun commentaire n'a été reçu à l'ANSM.

3 – Dossiers à examiner en séance / Vaccins à usage humain Pha 26.4 (groupe 15)

3.1 Substrats cellulaires utilisés pour la production de vaccins pour usage humain (5.2.3)

Ce chapitre est un chapitre dont la révision a été demandée à l'initiative de la France.

Suite à l'enquête européenne Pharmeuropa 26.4, l'ANSM a reçu de nombreux commentaires.

Les commentaires suivants sont présentés au CFP pour discussion et avis :

> **Traduction** « Banque Primaire de Cellules (BPC) » en remplacement de « Banque de Cellules Primaire (BCP) » :

Après discussion, il est conclu qu'il s'agit d'une mauvaise traduction. Qu'une confusion avec le terme « cellule primaire » est possible, ce type de cellule étant complètement différent des lignées établies et dont la signification n'a rien à voir avec une « banque primaire ». Cette remarque sera transmise à la Ph Eur. Cette modification n'impacte que la version française. Il est fait remarquer toutefois que « banque »

et « primaire » sont au singulier et que « cellules » est au pluriel mais un risque de confusion persiste quand même.

D'autres monographies risquent toutefois d'être impactées par cette correction.

Une demande de révision du chapitre 5.2.1 « Terminologie utilisée dans les monographies sur les produits biologiques » sera envoyée pour la commission de mars 2015.

Les définitions actuelles dans ce chapitre sont les suivantes :

Banque de cellules primaire. Une culture de cellules répartie en récipients en une seule opération, traitée et conservée de manière à prévenir la contamination et à assurer l'uniformité et la stabilité. Une banque de cellules primaire est habituellement conservée à une température égale ou inférieure à - 70 °C.

Master cell bank (Master cell seed). A culture of cells distributed into containers in a single operation, processed together and stored in such a manner as to ensure uniformity and stability and to prevent contamination. A master cell bank (master cell seed) is usually stored at - 70 °C or lower.

> **Ligne 31 page 2 ou / 27** (selon le format du document), la phrase proposée ci-dessous ne reflète plus le terme anglais « risk mitigation »

Et la traduction des termes « suitability » (acceptabilité / adéquation) et, « consistency » (reproductibilité, régularité) font débat.

" Pour les vaccins produits dans des lignées cellulaires continues, tumorigènes ou non, une analyse de risque doit être réalisée en vue d'évaluer la pertinence du substrat cellulaire choisi et de définir les niveaux acceptables d'ADNcr et de protéines de la cellule hôte dans le produit final"

Il est proposé au final la phrase suivante :

" Pour les vaccins produits dans des lignées cellulaires continues, tumorigènes ou non, une évaluation en vue de la maîtrise du risque doit être réalisée afin d'évaluer l'adéquation du substrat cellulaire choisi, de définir les niveaux acceptables d'ADNcr et d'évaluer la reproductibilité du profil des protéines de la cellule hôte dans le produit final."

> **Ligne 34 page 2 ou / 28-** Erreur de traduction : Master cell Bank (MCB) se traduit par « banque primaire de cellules », « Master seed lot » est lui traduit par « lot de semence primaire ».

En conséquence, corriger et compléter les phrases suivantes comme suit :

« L'âge *in vitro* des cellules est compté à partir du lot de semence primaire de la banque primaire de cellules." »

« Chaque banque de cellules de travail est préparée à partir d'un ou plusieurs récipients de la banque primaire de cellules. L'utilisation, l'identité et l'inventaire des récipients sont minutieusement notés répertoriés »

> **Ligne 46 page 2 ou/ 32 : Trypsine**

Dans les cas de trypsine recombinante il n'y a pas lieu à priori de faire de recherche virale.

Il serait approprié de préciser dans ce paragraphe « Milieux et substance d'origine humaine ou animale » l'origine de la trypsine : "trypsine porcine" et de corriger comme suit :

"Des essais appropriés sont effectués sur la trypsine porcine utilisée pour la préparation des cultures cellulaires pour démontrer la stérilité et l'absence de mycoplasmes et de virus, notamment les pestivirus, circovirus et parvovirus porcins."

> Ligne 8 page 4 ou/ 46 : rétrovirus infectieux

Il est décidé de compléter comme suit : « Sauf exception et autorisée [par l'autorité compétente](#), les lignées cellulaires présentant des rétrovirus infectieux ne sont pas acceptables pour la production de vaccins ».

> Page 6 ligne 44 ou/168, page 7 ligne 43 ou/18 4, page 8 ligne 7 ou/18 8 : problème de traduction « liquide de culture épuisé » / « spent culture fluid »

Le terme « épuisé » est mal choisi, il faut le comprendre comme le surnageant des cellules associé, surnageant dans lequel les cellules ont baigné. On mélange le surnageant des cellules soit avec les cellules elles-mêmes soit avec le lysat et c'est ce mélange qui est testé.

Proposition de modifier comme suit les différents paragraphes :

« Si les lignées cellulaires sont d'origine mammifère, utilisez des cellules intactes (au moins 10^7 cellules) ou un extrait équivalent de cellules lysées, ~~placés dans des liquides de culture épuisés,~~ [chacun mélangés à leur surnageant de culture](#) et réalisez des cocultures (cellules intactes) ou des cultures par inoculation sur tapis cellulaires (cellules lysées) avec : ».

« A chacun des groupes d'animaux suivants, injectez 10^7 cellules viables, ou un extrait équivalent de cellules lysées, [mélangés chacun dans un volume de leur surnageant de culture](#), également réparties entre les animaux du groupe ~~dans un volume de liquide de culture épuisé ».~~

"Injectez 10^6 cellules intactes ou un extrait équivalent de cellules lysées, [mélangés chacun dans un volume de leur surnageant de culture](#), dans la cavité allantoïdienne de 10 œufs de poules ..."

> Liens entre chapitre 5.2.3 et 2.6.16 :

L'article de Rebecca L. Sheets du NIH (USA) est 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* » et a servi de base pour le travail de révision du chapitre 2.6.16 (Essai des agents étrangers dans les vaccins viraux pour usage humain). Comme des décisions finales sur le 2.6.16 vont peut-être interférer avec ce chapitre 5.2.3 concernant les essais sur animaux, la question est posée sur l'éventuelle nécessité de demander de retarder la publication du 5.2.3 révisé afin qu'il y ait harmonisation au 2.6.26 révisé.

Il est finalement décidé de laisser le 5.2.3 à la publication et après publication du 2.6.16, de demander la révision si nécessaire.

> Page 7 lignes 2, 3 ou / 171. Essai des agents étrangers. Il est proposé d'ouvrir le panel des cellules support du test en mentionnant « provenant d'un lot distinct ou toute autre cellule permissive appropriée et approuvée pour la recherche et la détection de l'agent étranger suspecté/recherché ». Ce commentaire va être retiré pour le moment et sera reconsidéré à la révision. Le terme cellule permissive n'est pas adéquat. Il est proposé « Des cellules supplémentaires peuvent être utilisées ».

>Page 7 ligne 4 ou/172 : Lignées d'insecte

Le nombre nécessaire de cellules pour préparer le lysat n'est pas précisé. Ce commentaire sera proposé sous forme de question : Ne faut-il pas préciser comme dans les autres cas 10^7 cellules ?? « Pour les lignées de cellules d'insectes, ~~placez~~ [inoculez des extraits de cellules lysées \(correspondant à \$10^7\$ cellules\) sur un tapis d'autres systèmes cellulaires.....](#) ».

Discussion en séance sur le 10^7

- 10^7 est le maximum de cellules utilisées pour les essais de tumorigenicité chez l'animal.
- L'origine du 10^7 n'est pas connue pour les essais des agents étrangers.
- Le 10^7 est toutefois harmonisé au niveau international

> Page 8 ligne 16 ou /189

Le paragraphe proposé est long et redondant. En plus des sources potentielles de contamination virale tel les matières premières d'origine animale par exemple, il est nécessaire de rajouter le cas des contaminations virales par inadvertance au cours de la production tel par exemple transmises par l'opérateur. Il est décidé de proposer une rédaction plus claire à l'EDQM.

La proposition suivante sera faite à l'EDQM :

"Recherche de virus spécifiques. La liste des virus à rechercher doit être définie en fonction de l'évaluation des risques de contamination virale, selon les principes décrits dans le chapitre 5.1.7. *Sécurité virale* et en tenant compte, entre autres, de l'origine et de l'historique des cellules, des sources potentielles de contamination virale (par exemple : matières premières d'origine animale, introduction de virus par inadvertance au cours du procédé de production), de la capacité du procédé à supprimer/inactiver les virus. Des virus étrangers réputés constituer des agents infectieux latents de l'espèce d'origine, par exemple le virus simien 40 pour le macaque rhésus ou le nodavirus d'insectes FHV (« Flock house virus ») pour les cellules d'insectes seront notamment recherchés. »

3.2 Proposition de demande de révision

Vaccin conjugué de l'haemophilus type b (1219) et Vaccins combinés (2065, 2066, 2067,1932)

Une demande de révision visant à supprimer le 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 a été proposée lors du comité du 9 octobre 2014 et a nécessité un nouveau passage en comité concernant le paragraphe suivant :

« Pendant les études de développement et chaque fois qu'il est nécessaire de revalider le procédé de production, il doit être démontré par un essai chez l'animal que le vaccin est capable d'induire de façon régulière une réponse immunitaire des lymphocytes B,dépendante des lymphocytes T».

L'argumentation et la proposition suivantes seront présentées à la prochaine Commission Européenne de Pharmacopée de mars 2015 :

Argumentation

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 avait été supprimé du contrôle de routine du vaccin il y a plus de 10 ans suite à des études montrant son absence de corrélation avec l'efficacité du vaccin chez les enfants. Ce test n'avait pas été considéré comme suffisamment sensible pour suivre la qualité du vaccin, en particulier pour démontrer l'intégrité de la conjugaison qui permet une réponse immunitaire dépendante des lymphocytes T. En revanche, les contrôles physico-chimiques réalisés au niveau du polyside, de la protéine porteuse et du polyside conjugué permettaient de suivre la régularité de production. Ces méthodes, introduites initialement pour la caractérisation des produits développés et des lots cliniques ont depuis évoluées et sont encore plus pertinentes et discriminantes (ex : analyse de la taille moléculaire et du pourcentage de PRP libre) pour garantir l'absence de modification du conjugué après un changement de procédé de fabrication. Chaque fois que le procédé de production fait l'objet de modifications, le recours à un modèle animal ne parait donc plus indispensable et pourrait être supprimé dans le cadre de l'application des principes des 3Rs et de la directive EU 2010/63/EU.

Proposition

« Lors du développement du vaccin, il doit être démontré par un essai in vivo et/ou in vitro approprié que le vaccin est capable d'induire de façon régulière une réponse immunitaire des lymphocytes B, dépendante des lymphocytes T. En cas de modification du procédé de production, des méthodes in vitro

appropriées et approuvées doivent démontrer que le vaccin garde les mêmes propriétés caractéristiques. »

4 – Dossiers à examiner en séance / Groupe 1 Pha 26.4

4.1 Méthodes de préparation des produits stériles (5.1.1) PA/PH/Exp 1/T(14)12ANP

Les commentaires de nature éditoriale n'ont pas été présentés au comité.
Les points suivants ont été discutés au comité :

> **Introduction générale page 2 ligne 13 ou /24.** S'agissant d'un chapitre général pouvant s'appliquer également aux produits vétérinaires; il y a nécessité de faire référence non seulement au chapitre 5.1.7 mais aussi au chapitre 5.2.5 " substances d'origine animale utilisées pour la préparation de médicaments immunologiques à usage vétérinaire" qui s'intéresse à la contamination virale pour les produits vétérinaires.

> **Page 4 ligne 47 ou / 56** : il est question dans ce paragraphe de stérilisation et de dépyrogenisation. Une baisse de 3 log est proposée mais en première lecture, on ne comprend pas si cette valeur est dédiée à la dépyrogenisation.

Il y a nécessité d'enlever cette ambiguïté du -3log afin que l'on comprenne bien que ceci n'est pas prescrit pour la stérilisation pour laquelle une baisse de 6 log est nécessaire.

Un représentant de l'ANSM fait remarquer que cette clarification est effectivement nécessaire car les fabricants de DM suivent les normes harmonisées (marquage CE) mais peuvent également se référer à la Pharmacopée Européenne.

Différentes interventions donnent les informations suivantes :

- Pour les études de virucidies, on n'est pas toujours en capacité de démontrer une réduction de 6 logs pour certains virus qu'on n'arrive pas à faire croître à ce niveau-là.
- « Produits stériles » est toutefois synonyme de « réduction de 6 log »
- Le chapitre 5.1.2 mentionne également ce 3 log. Il sera toutefois mentionné de ne pas faire référence au 5.1.2 compte tenu de son statut actuel, en révision majeure.

Il sera reporté à la Ph Eur la demande suivante : pour plus de clarté, corriger comme suit : " Dans ~~ce~~ le cas de dépyrogenisation, on peut utiliser comme critère de validation ~~(5.1.2)~~ d'une réduction de 3 log₁₀ ~~chez~~ en utilisant comme référence des endotoxines thermorésistantes."

Un article récent « F comme valeurs ... de F_T^Z » dans la revue La vague N°44/9 janvier 2015 fait état, pour la dépyrogenisation, de - 4 log à 250 °C (sera joint à l'email d'envoi).

> **Page 4 lignes 8 à 15 ou /43 : à propos du F Bio**

Il est écrit :

« L'efficacité Fbio au point le plus défavorable sert à déterminer les paramètres du cycle à appliquer pour atteindre avec fiabilité le NAS minimum requis de 10^{-6} . ».

Le chapitre 5.1. 2 « indicateurs biologiques de stérilisation » est à nouveau en cours de révision et la notion de F Bio n'existe pas dans la version actuelle du 5.1.2. Ce paramètre n'existe nulle part ailleurs dans la Ph Eur. En conséquence, il y a nécessité soit d'attendre le 5.1.2 révisé, soit d'expliquer ici le F Bio, soit il ne faut pas encore en faire état et penser à une révision dès le 5.1.2 édité.

A titre d'information, l'article cité ci-dessus « F comme valeurs ... de F_T^Z » qui est une sorte de mémento sur les différentes déclinaisons de la valeur de F_T^Z , précise que le F Bio exprime la résistance d'un indicateur biologique en quantifiant la thermodestruction par la chaleur des microorganismes présents sur l'indicateur sans aucune relation avec un niveau d'assurance de stérilité.

> **Page 5 ligne 25 ou /65** : problème de libellé « les spores bénéficiant d'une protection »

Pour "They may also be required for products with a potential for spore protection." Il sera demandé de faire une phrase plus compréhensible et il sera demandé si on parle d'un effet protecteur du produit sur les spores ou d'un milieu qui favorise la sporulation ou s'il est question de la thermorésistance naturelle des spores les rendant difficilement accessible au procédé de stérilisation ?

> **Page 7 ligne 9 ou / 96** : il sera demandé de rajouter la phrase : « Il est recommandé d'effectuer la filtration aussi près que possible du point de remplissage »

> **Page 6 ligne 14 ou /83** . Il sera demandé de revoir la traduction : « Overkill » doit être traduit par « surdestruction » et non « sur stérilisation »

5 – Programme de travail

Retour d'information des groupes de la Ph Eur réunis depuis octobre 2014

5.1 Groupe 6B

- Facteurs de coagulation

Nouvelles monographies :

- Inhibiteur de C1-estérase humain (concentré de) (2818)
- Dosage de l'inhibiteur de C1-estérase humain (2.7.34)

Révisions :

- Facteur XI de coagulation humain (1644) : introduction d'un renvoi à la monographie 2.7.34.
- Concentré d'antithrombine III humaine (0878) : introduction du dosage de l'héparine auparavant décrit dans la monographie 2.7.5.

- Albumine humaine

Activateur de prékallikréine (2.6.15) :

Révision pour introduire des expérimentations d'ajouts dosés et de valeurs élevées de blanc (« effet matrice »).

Solution d'albumine humaine (0255) :

Discussions sur la détermination de la distribution de taille moléculaire. Le retour d'un questionnaire a été étudié. Un travail concernant l'établissement d'une BSP est attendu avant de proposer une nouvelle rédaction.

- PVA (mélange de plasma humain traité pour viro-inactivation) (1646) :

La question relative à la réduction du taux d'anticorps anti-VHA est en discussion au CMDh de l'EMA.

- Immunoglobuline normale humaine pour administration intraveineuse (0918) :

Un document sur la stratégie de détermination des agents thromboemboliques a été adopté.

5.2 Groupe MAB

Il s'agit du début des travaux pour ce groupe. L'objectif est de mettre en œuvre un projet de monographie pour l'inflximab, anti-TNF α . La méthodologie de travail a été discutée. Des informations sur les dossiers des produits vont être communiquées aux participants du groupe de travail européen afin de poursuivre l'élaboration du projet.

5.3 Groupe CTP

- Chapitre 2.6.27 : Contrôle bactériologique des produits cellulaires

Mis en enquête publique Pharmeuropa 25.4, à l'ordre du jour du premier comité Français de la Pharmacopée « Produits biologiques et thérapies innovantes » de janvier 2014, étudié en réunion du groupe CTP le 28 novembre 2014 :

Ce chapitre a été écrit pour les cellules et concerne par rapport au 2.6.1, des produits non filtrables et en quantité limitée.

Il a été mis en exergue une mauvaise définition du champ d'application prêtant à confusion et la clarification des conditions de température, notamment le 35-37 °C des automates a été maintenu. Les modifications apportées au texte proposé dans le Pharmeuropa 25.4 vont toutefois entraîner une 2^{ème} enquête publique.

- Draft Tissu :

Un chapitre contrôle bactériologique et fongique des greffons cornéens existe actuellement à la Pharmacopée Française. Il avait été initialement proposé à la Pharmacopée Européenne mais celle-ci préférerait un chapitre traitant l'ensemble des tissus. Un draft tissu a été proposé comme base de départ à la Pharmacopée Européenne mais le nombre de commentaires pour le chapitre 2.6.27 a entraîné du retard pour l'étude de ce draft par le groupe CTP de la Ph Eur. Ce ne sera que fin 2015 que ce draft sera étudié par le groupe CTP.

5.4 Groupe 1

- Chapitre Alternative methods for control of microbiological quality (5.1.6.)

Reference number: PA/PH/Exp. 1/T (14) 17 ANP

Texte finalisé avec des exemples de validation. Document reçu en français et en anglais pour publication dans Pharmeuropa 27.1.

Ce texte sera au programme du prochain comité du 9 avril 2015.

- Chapitre Test for the Determination of Bactericidal and Yeastcidal activity (5.1.11)

Quelques modifications ont été proposées lors de la réunion. Par rapport au texte précédent :

→ Rajout de « si possible » pour la concentration de travail. A commenter car ne permet pas de comparer réellement les activités des préparations antiseptiques puisque les préparations prêtes à l'emploi (utilisables sans dilution) ne pourront être testées. Le service développement devra réaliser des préparations homothétiques plus concentrées.

→ Pas d'essai simple, directement avec de l'albumine puisque produit destiné à être mis sur la peau donc en contact avec des protéines. Il y a un risque d'être trop sévère par rapport aux produits US ou Japon. Une suggestion proposée était de mettre l'inoculum bactérien et le tampon sous un volume plus faible pour ne pas diluer le produit. Comme les essais n'ont pas été réalisés avec ces changements, proposition non retenue. Pour les commentaires, il faudrait faire des essais en ce sens.

Texte attendu pour publication dans Pharmeuropa 27.2.

- Chapitre Biological Indicators of Sterilisation (5.1.2)

Des changements ont été faits sur le texte précédent mais un texte finalisé n'est pas encore disponible.

- Chapitre 5.2.5. Substances of animal origin for the production of immunological veterinary medicinal products / question sur les indicateurs biologiques d'inactivation virale

La phrase proposée a été acceptée par le groupe et devait être envoyée au groupe 15V :

« Treatment by steam sterilization as described in general chapter 5.1.1. Methods of preparation of sterile products is considered a valid procedure for inactivation of potential viral contaminants. »

5.5 Groupe 15V

Substances d'origine animale pour la production des produits immunologiques vétérinaires (5.2.5) :

Des informations de la part du groupe 1 sont en attente à propos des indicateurs viraux pour contrôler l'inactivation virale.

Vaccin de la borréliose pour le chien (2907) :

Discussion sur le premier projet de cette nouvelle monographie. La description de l'essai d'immunogénicité pose problème. Il s'agit d'un essai avec épreuve virulente sur espèce cible qui nécessite l'utilisation de tiques infectées ; cela pose un problème de standardisation de l'épreuve.

Des informations complémentaires sont attendues sur ce protocole d'épreuve ainsi que sur l'épidémiologie de la maladie qui est hétérogène en Europe.

Vaccins viraux aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de semence 2.6.25 et

Vaccins viraux aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de produit final 2.6. 24 :

Une révision de ces chapitres généraux est en cours en raison entre autre 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). Au final, cette révision risque d'être plus globale sur le contrôle des agents étrangers et ne pas seulement concerner les vaccins aviaires. Actuellement les exigences sont réparties dans différents chapitres et monographies. Pour mener à bien ce travail de révision, trois sous-groupes ont été créés sur les thématiques suivantes : synthèse des exigences actuelles sur les matières premières, approche globale pour déterminer l'origine des contaminations et les moyens de prévention, évolution des méthodes actuelles vers des méthodes analytiques.

Des échanges sont prévus avec le groupe Immunologicals Working Party de l'EMA.

Vaccin vivant de l'anémie infectieuse du poulet (2038) :

Révision de cette monographie pour tenir compte de l'application du principe des 3R.

Tuberculine bovine :

Nécessité de remplacer la substance de référence actuelle, certains flacons présentant des altérations visibles. Des discussions sont en cours pour déterminer le fournisseur et le contrôle de la nouvelle substance de référence.

6 – Dossiers à examiner en séance/ Groupe BET Pha 26.4

6.1.2 Pyrogènes (2.6.8) révision mineure

PA/PH/Exp BET/T(14)7 ANP

La révision de ce chapitre a pour but de promouvoir le test MAT à la place de la recherche de pyrogènes sur lapin lorsque ceci est possible.

> Page 2 fin de chapitre ou /37

Proposition d'un nouveau libellé afin d'être en harmonie avec ce qui est écrit dans le chapitre 5.1.10 en cours de révision également. Au final, le test MAT et/ou la recherche d'endotoxine sont proposés en alternative à la recherche des pyrogènes sur lapin après analyse de risque selon le produit à contrôler.

« Conformément aux dispositions de la convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, [l'essai d'activation des monocytes \(2.6.30\) ou l'essai des endotoxines bactériennes \(2.6.14\) est préconisé, après analyse de risque, validation spécifique et approbation par l'autorité compétente, en remplacement de l'essai des pyrogènes \(voir 5.1.10\) . Dans le cas où le recours à l'essai des pyrogènes est justifié et autorisé, les essais doivent être réalisés de façon à utiliser le moins d'animaux possible et à entraîner le moins de douleur, souffrance, détresse ou nuisance durable possible. Chaque fois que possible et après validation spécifique pour le produit considéré, l'essai des pyrogènes est remplacé par l'essai d'activation des monocytes \(2.6.30\). »](#)

6.1.1 Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes (5.1.10)

PA/PH/Exp BET/T(14)6 ANP

Le chapitre 5.1.10 est un chapitre de recommandation qui vient compléter le chapitre 2.6.14.

Les points suivants sont discutés en séance :

> Introduction ou /20

Après discussion il est proposé de retirer la phrase : « Il ne doit pas exister de différence significative entre les 2 valeurs obtenues pour la sensibilité. » car le terme « différence significative » fait référence à une analyse statistique non réalisable pour la méthode en gel, qualitative.

> Chapitre 2-4 « limites prescrites dans une monographie spécifique » ou/ 62 :

Après discussion il est proposé le commentaire suivant : « Elle peut donc être inférieure à la limite en endotoxines déterminée par le calcul ([voir 2-3](#)). [Comme habituellement, la limite prescrite ne doit pas être établie à la limite de détection.](#) »

Suite à une question sur les dispositifs médicaux et la comparaison avec la Pharmacopée américaine (USP), Il est rappelé que la Pharmacopée Européenne s'applique aux médicaments mais pas aux dispositifs médicaux qui, marqués CE, suivent les normes CEN en relation avec leur directives européennes.

Une question pour les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) : pour ce type de produits, concernant la recherche d'endotoxine on ne parle pas en volume mais en nombre de cellules ou de particules infectieuses alors qu'habituellement on raisonne sur une quantité en milligramme, microgramme. Il est nécessaire de discuter avec les évaluateurs de l'agence pour pouvoir proposer cette thématique relative au mode d'expression des résultats concernant les limites en endotoxines dans les thérapies innovantes à la Pharmacopée Européenne. Les techniques sont utilisables sur le surnageant mais c'est un approfondissement sur l'établissement des limites qui est nécessaire. Le K par m² de surface corporelle a été récemment rajouté. Il semble tout à fait possible de pouvoir demander de statuer sur des produits nouveaux, notamment de thérapie innovante.

> Chapitre 9, élimination des facteurs d'interférence ou /125.

La remarque sur la demande de suppression du paragraphe « Une autre option appropriées » n'est pas retenue. Il existe par exemple un réactif « proteus NoEndo » de Charles Rivers.

> Ligne 30 page 8 ou /143 Test MAT et cellules Mono Mac 6

Des commentaires généraux ont été envoyés par une partie prenante sur le test MAT. « Le test MAT manque de standardisation, faisant appel à plusieurs possibilités : sang total, lignées continues de cellules monocytaires, cellules monocytaires issues du corps humain, PBMC cryoconservés et plusieurs modes de détection (IL6, IL1 beta, THF-alpha). Il est mentionné la nécessité d'avoir une période de transition significative « Pyrogène-MAT » car le basculement à un test MAT validé prend du temps et la quasi impossibilité d'utiliser les cellules mono MAC 6 couvertes par un brevet ne facilite pas une transition optimale.

Les commentaires généraux reçus seront transmis en totalité au niveau du DRT du chapitre 5.1.10, accompagné d'un commentaire de l'autorité compétente : « Le sang total étant difficilement utilisable dans une industrie pharmaceutique, les lignées cellulaires continues sont des échantillons de choix pour réaliser le test MAT. Il est souligné que les cellules MonoMac 6 ne sont pas accessibles aux industries de santé qui ont obligation de passer par un prestataire de service. En effet un brevet existe sur ces lignées. L'impossibilité qu'un laboratoire de contrôle puisse réaliser ses tests MAT sur cellules mono MAC 6 alors que le test MAT est maintenant largement préconisé en remplacement de la recherche de pyrogènes n'est pas optimal. Il est très dommage pour la qualité du médicament de ne pas pouvoir avoir un accès

direct à l'ensemble des lignées cellulaires disponibles et notamment celles pour qui les publications et /ou travaux sont les plus nombreux ».

Une étude collaborative va débuter prochainement à la DEQM pour mettre en place des standards non endotoxiques et qui permettra également de comparer les méthodes et les différentes cellules utilisées.

D'autres cellules THP1 ou THP1 recombinantes sont toutefois disponibles.

7– Dossiers à examiner en séance/Groupe 6/MG Pha 26.4

7.1 Révision : Cartographie peptidique (2.2.55)

Ce chapitre a été entièrement réécrit pour intégrer des développements récents. Cette révision s'inscrit dans le processus d'harmonisation internationale. L'USP est la Pharmacopée coordinatrice.

Remarque générale: Ce chapitre est confus, avec beaucoup de redondances.

De nombreux commentaires, de nature essentiellement éditoriale ou permettant d'améliorer la compréhension du texte, ont été transmis à l'agence. Ils sont présentés par un représentant de l'ANSM.

Une synthèse des commentaires reçus et discutés va être transmise à l'ensemble des participants pour relecture et avis avant envoi à l'EDQM.

8 – Dossiers à examiner en séance/Groupe RCG Pha 26.4

8.1 Matières premières utilisées pour la production de produits cellulaires à finalité thérapeutique et de médicaments de thérapie génique (5.2.12)

Il s'agit d'un **nouveau chapitre** pour lequel une centaine de commentaires ont été transmis à l'agence.

Trois points importants ont fait l'objet d'une présentation et discussion en séance. **La totalité des commentaires sera envoyée par e-mail aux participants directement impliqués par ce sujet.**

Point 1 Définition du terme « matière première ». Éclaircissement du titre et du champ d'application du chapitre 5.2.12.

L'arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique et l'annexe 2 des BPF et son glossaire donnent précisément les définitions des termes « matières premières de départ » (starting material en anglais) et de « matière première » (raw material en anglais).

En France, il existe des produits sous statuts différents :

- Les **préparations cellulaires** sous une réglementation propre dont les Bonnes Pratiques Tissus Cellules. Ces produits ne sont pas concernés par ce chapitre 5.1.2.
- Les **produits de thérapie innovantes** (MTI) qui sont des médicaments et rentrent dans le champ d'application du 5.1.2 et avec un niveau d'exigence de contrôle important.

Dans le 5.2.12, il est donc question de **matière première** (raw material) et non de **matière première de départ** (starting material).

Le terme « substance active » est bien choisi car il fait référence au médicament et non aux préparations cellulaires.

Une proposition précise « d'origine biologique ».

Un des commentaires reçu propose la formulation suivante :

« Matières premières utilisées pour la production de **médicaments de thérapie innovante cellulaire ou génique MTIC/MTIG** » afin de distinguer un produit de thérapie cellulaire classique qui ne rentrent pas dans le champ d'application du 5.2.12.

Afin de clarifier d'emblée le champ du chapitre, il sera proposé de modifier le titre et le champ d'application comme suit :

Version française :

TITRE :

« Matières premières d'origine biologique utilisées pour la production/ fabrication des médicaments de thérapie innovante cellulaire ou génique (MTIC/MTIG). »

SCOPE :

Ce chapitre s'applique aux matières premières d'origine biologique utilisées pour la fabrication des médicaments de thérapie innovante cellulaire ou génique (MTIC/MTIG). Les substances actives obtenues ne dérivent toutefois pas directement de ces matières premières. Les matières premières peuvent être obtenues par extraction ou produites par la technologie dite de l'ADN recombinant.

Voir pour information : dossier joint annexe 2 / fabrication des substances actives et des médicaments biologiques à usage humain et point 3.2.1.1 b) annex 1 2003/63/EC

Version anglaise:

TITLE

« Raw materials of biological origin used for the manufacture of cell-based and gene advanced therapy medicinal products. »

SCOPE:

This chapter applies to raw materials of biological origin used for the production/ manufacture of cell-based/gene advanced therapy medicinal products. They are used in the manufacture of active substances but the active substance itself is not directly derived from them.....

See for information / enclosed Annex 2 / Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use and see point 3.2.1.1 b) annex 1 2003/63/EC

Point 2 : Responsabilité du fabricant ou de l'utilisateur ?

> Page 1 lignes 13-14 ou /5 :

« *Il appartient in fine à l'utilisateur d'une matière première de s'assurer qu'elle est de qualité appropriée pour l'usage qui en sera fait.* »

> Page 1 lignes 31-32 ou /13 :

« *Il appartient à la fois au fabricant et à l'utilisateur d'une matière première de qualifier la matière première selon les considérations susmentionnées* »

Différents avis ont été exposés.

Le fabricant produit une matière première qu'il propose au client. Il n'a pas d'obligations réglementaires C'est à l'utilisateur d'agréer son fournisseur. Le fournisseur devra prouver ce qui est requis.

Il est précisé qu'il est possible parfois d'acheter le dossier qualité du fabricant et que parfois le fabricant veut garder ses données confidentielles et peut alors passer par l'autorité compétente.

Il faudrait parler d'« Agrément fournisseur » et c'est dans ce cadre-là que l'utilisateur s'assure que le produit est conforme à sa demande.

Au final, la proposition est la suivante :

“It is ultimately the responsibility of the user of a raw material with the support of the manufacturer of the raw material to ensure it is of suitable quality for.....”

En français est rajouté la notion « d'agrément fournisseur ».

« C'est, de la responsabilité de l'utilisateur avec le support du fabricant de matière première dans le cadre de l'agrément fournisseur, de s'assurer que celle-ci est de qualité appropriée pour l'usage qu'il va en faire. »

La certification par la DEQM serait un plus selon un participant. A ce jour il s'agit d'un chapitre général non opposable, il n'y a donc pas de certifications prévues par la DEQM.

Point 3 : Vecteur

> **Page 1 ligne 43 ou /20**

> **Page 7 ligne 35 ou/131**

Le vecteur viral est couvert par le paragraphe 5.14.

Au début du 5.14 il y'a une partie qui traite des cellules génétiquement modifiées et des contrôles à réaliser sur ces cellules. Le vecteur est un outil pour transformer des cellules.

Il est proposé de

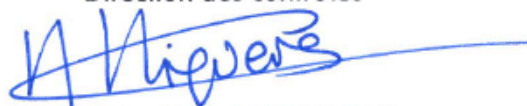
- Préciser et redéfinir les vecteurs rentrant dans le champ d'application du 5.2.12 et donner un exemple.
- Faire complètement référence au 5.14, notamment si on rentre dans le cas des cellules génétiquement modifiées.

> **Page 8 ligne 21 ou/143**

Il est proposé de retirer la référence à l'ARNm.

- FIN de séance: 17h35 -

La Chef du pôle standardisation, pharmacopée, normalisation
Direction des contrôles



Marie-Lise MIGUERES