

2

Numéro unique de document : CP042018013

Date document : 12 Juillet 2018

Direction : Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation

Pôle : SM3P

Personnes en charge : Natacha Charlier-Bret

Agnès Bertocchi

Comité Français de la Pharmacopée « Produits Biologiques et Thérapies Innovantes » – N°9

CP04 Séance du 5 juillet 2018

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
Pascal	ANGER	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alain	BECK	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/> Lyon	<input type="checkbox"/>
Brigitte	BIREBENT	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Luc	CAMOIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphane	CORNEN	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
Emma	FOURNIALS	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/> Montpellier	<input type="checkbox"/>
Jean-Bernard	GRAFF	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline	GUIGUE	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jacques	LECHENET	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/> Lyon	<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"/>
Christine	MIRAS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
Représentants de l'Ansm				
Agnès	BERTOCCHI	Ansm Saint Denis Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Natacha	CHARLIER-BRET	Ansm Saint Denis	<input checked="" type="checkbox"/> téléphone	<input type="checkbox"/>
Olivier	GARINOT	Ansm Saint Denis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique	GARCIA	Ansm Lyon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphanie	JAMBON	Ansm Saint Denis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jehanara	KORIMBOCUS	Ansm Lyon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jérôme	LAPORTE	Ansm Montpellier	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie	LIEVRE	Ansm Saint Denis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
Karine	MEUNIER	Ansm Lyon	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie	MORGEAUX	Ansm Lyon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Claude	OURLIN	Ansm Montpellier	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christian	PITOT-BELIN	Ansm Lyon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michèle	PLANA	Ansm Montpellier	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonia	PRIEUR	Ansm Lyon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie	RIDOUX	Ansm Montpellier	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Séance du 5 juillet 2018 de 10h00 -17h30

Ordre du jour

10h00	Début de la séance.	
1	Introduction	
1.1	Historique et Modalités de fonctionnement du CFP BIO	
	Organisation des groupes à la Pharmacopée Européenne : nouveautés	
2	Programme de travail : retour des groupes de travail	
2.1	Retour COM 2018	
2.2	Retour des groupes de travail	
2.2.1	Gp 1 (J Laporte)	
2.2.2	Gp 6 (O Garinot)	
2.2.3	Gp 6B (V Lièvre)	
2.2.4	Gp P4 Bio (J.Korimbocus)	
2.2.5	1. Gp MAB (J.C.Ourlin) 2. Présentation (Dr Alain Beck) Analytical methods used for the assessment of physico-chemical characteristics of therapeutic mAbs – a general overview (30 mn)	
2.2.6	Gp CTP (B.Birebent excusée)	
2.2.7	Gp ALG (A.Bertocchi)	
2.2.8	Gp BET (M.Plana-Jeannaud)	
2.2.9	Gp 15 (D.Garcia)	
2.2.10	Gp 15V (C.Lorteau)	
2.2.11	Autre points d'avancement des travaux des groupes européens depuis CFP 10 juin 2016 : Gp LBP : 3053 / 2.6.36/ 2.6.38 Gp HCP : 2.6.34	
2.3	Dossiers à examiner en séance pharmeuropa 30. 2	
2.3.1	Gp 15 :(n=12) voir listing joint	
2.3.2	Gp 15V : (n=45) voir listing joint	
2.3.3	Gp 6 : - 51 ANP Urokinase (0595) : deletion pyrogene /endotoxine test - 40 ANP Protamine sulfate (0569)	
2.3.4	Gp 6B: 1 ANP R1 1646	
2.3.5	Gp CTP : 2.6.27	
3	Questions diverses / Brainstorming	
	2.6.32 Endotoxine rFC	2.6.21 NAT (révision) : par ex NGS Monographie peptone
	Transplantation fécale	New example of validation protocol for an alternative microbiological method (5.1.6)
17h00	Fin de la séance	

La séance est ouverte à 10H00 en Visio conférence avec les sites de Lyon et Montpellier et en Audio conférence avec Natacha Charlier-Bret.

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 ».

Il est rappelé aux participants que les réunions du CFP sont enregistrées (enregistrement audio) conformément au règlement intérieur.

1 – Introduction

Il est rappelé les principaux événements intervenus depuis le dernier Comité en juin 2016, et le changement de Direction de l'équipe de la Pharmacopée Française.

Un rappel est fait sur la nécessité d'avoir une déclaration d'intérêt à jour ainsi que sur les nouvelles modalités concernant le nouveau site de déclaration commun à toutes les agences de santé.

Après un tour de table et la présentation des nouveaux experts, quelques points du règlement intérieur sont évoqués.

Le déroulement de la journée est présenté aux participants et une modification dans l'ordre de passage des sujets à l'ordre du jour est actée.

2– Programme de travail

2.1 Commissions Européennes de Pharmacopée (COM)

Un compte-rendu des 2 Commissions de Pharmacopée ayant eu lieu depuis le début de l'année est fait.

Quelques informations générales concernant la Commission:

- Renouvellement du président de la Commission en mars 2019 et des experts fin 2019.
- La nécessité d'experts et/ou de président dans certains groupes Européens : MYC, GTP en cours de réactivation et CTP qui ont besoin d'experts et de présidents
- La nomination d'un nouvel expert français dans le groupe GTP.
- Révision des principes généraux pour l'élaboration des monographies de produits finis. Une réunion est prévue à Strasbourg les 13 et 14 septembre 2018.

Points importants abordés lors de la **COM 160** (mars 2018):

- Un point sur le groupe LBP : adoption de 3 monographies, *Produits biothérapeutiques vivants pour usage humain (3053)*, *Contrôle microbiologique des Produits biothérapeutiques vivants : essais de dénombrement des contaminants microbiens (2.6.36)*, *Contrôle microbiologique des Produits biothérapeutiques vivants : recherche de microorganismes spécifiés (2.6.38)*.
- Révision de la monographie *Produits obtenus par la méthode dite de l'ADN recombinant (0784)*
- Ajout au programme de travail du groupe BET de *l'Essai des endotoxines bactériennes utilisant le facteur recombinant rFC (2.6.32)*.
- La révision de la Monographie *produits de fermentation (1468)* modifiée suite à la contamination par de l'histamine d'un antibiotique (gentamicine) produit par fermentation. Des exigences supplémentaires relatives à la qualité des matières premières ont été ajoutées sous la section « Matières premières ».

Il est fait de même pour la **COM 161** (juin 2018), notamment :

- Révision du chapitre **5.1.6** « méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité pharmaceutique ». Ajout d'exemples de protocoles de validation.

- Adoption de Filgrastim (solution injectable) qui fait partie de la phase pilote pour l'élaboration de monographie de produit fini, proposition de nouveaux produits à étudier.

2.2 Retour des groupes de travail

Un point sur les travaux effectués dans chaque groupe est fait par les experts.

Les experts ont été renouvelés en novembre 2016 et le Comité Français de Pharmacopée (CFP) ne s'était pas réuni depuis juin 2016.

2.2.1 Groupe 1 (microbiologie)

Le groupe 1 de la Ph Eur compte 24 experts et comporte maintenant 2 experts français.

Actualités :

Organisation d'un symposium international sur la microbiologie à l'EDQM en octobre 2017.

Extrait des sujets traités :

- Stérilisation et indicateurs biologiques
- Méthodes microbiologiques rapides : perspectives réglementaires/exemples d'implémentations réussies de ces méthodes alternatives
- Contrôle microbiologique des produits cellulaires.

Les sujets d'importance traités dans les CFP précédents et depuis adoptés (2017) sont :

5.1.1 *Méthode de préparation des produits stériles*

5.1.2 *Indicateurs biologiques et préparations microbiennes apparentées utilisés pour la fabrication de produits stériles*

5.1.6 *Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique*

5.1.11 *Détermination de l'activité bactéricide, fongicide ou levuricide des médicaments à visée antiseptique*

En cours de finalisation cette année:

- Révision du chapitre **5.1.5** *Application du concept F0 à la stérilisation par la vapeur des préparations aqueuses*, sera mis à l'ODJ du pharmeuropa 30.4.
- Nouveau chapitre **5.1.12** *Depyrogenation of items used in the production of parenteral products* sera à l'ODJ du pharmeuropa 30.4.
- Développement des exemples de validation du chapitre **5.1.6** (Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique). ces exemples font l'objet d'une brochure spécifique qui est disponible via le helpdesk [aller sur « Pharmeuropa online » et cliquer sur l'onglet « technical information »]

Les sujets à l'étude

- **2.6.12** *Contrôle microbiologique des produits non stériles : essais de dénombrement microbien et son tableau des valeurs du nombre le plus probable (NPP) de microorganismes*
- **5.1.4** *Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles*

Il est envisagé une possible réactivation du groupe MQH actuellement en dormance en charge des axes microbiologiques des médicaments à base de plantes ?

5.1.8 *Qualité microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral et des extraits utilisés dans leur préparation*. Il est posé la question sur le changement des spécifications et sa réelle nécessité. Le CFP homéopathie plante sera interrogé.

2.2.2 Groupe 6 (produits biologiques)

Adoption cette année des monographies *Octréotide* (2414) et *Filgrastim solution injectable* (2848).

Les nouvelles monographies en cours sont

Pentosan polysulfate Na (2178)

Fondaparinux Na (2595)

Au pharmeuropa 30.2 en cours, 2 révisions : Protamine sulfate (0569) et urokinase (0695)

La monographie *chondroïtine sulfate Na* (2064) est également à l'étude. La révision est axée notamment sur la détermination de la masse moléculaire, la recherche des protéines apparentées et la détermination de l'origine de la chondroïtine (différentes espèces sources). Les participants potentiellement intéressés par cette substance active peuvent en informer l'équipe pharmacopée.

2.2.3 Groupe 6B (produits sanguins)

Afin de permettre la révision des monographies Immunoglobuline (IV et SC), une étude est en cours : BSP (Biological Standardisation Programme) permettant d'établir un test pour détecter une activité procoagulante dans les solutions d'immunoglobulines humaines.

- *Albumine humaine* (0255) : Une étude concernant la technique de SEC-HPLC est en cours ainsi que l'établissement d'une nouvelle référence.

- Révision de la monographie *facteurs VIII recombinants* (1643) qui devrait être remplacée par 4 monographies. L'absence de substance de références pourrait compromettre le travail initié.

2.2.4 Groupe P4Bio (procédure P4 produits biologiques)

Le groupe P4Bio pour rappel fonctionne différemment des autres groupes de la Ph Eur, il est soumis à plus de confidentialité car il s'agit de produits mono sources et il est à noter l'absence de représentants industriels au sein du groupe (15 autorités nationales).

Sont en cours :

Pegfilgrastim (2889)

Darbepoétine alpha (3009)

Un nouvel anticorps monoclonal (anti TNF alpha) est à l'étude dans ce groupe.

2.2.5 Groupe MAB (Anticorps monoclonaux)

Ce groupe comporte 3 représentants français.

A. actualités sur les travaux du groupe

Une monographie *Infliximab* (2928) (anti TNF alpha) a été adoptée en novembre 2017.

Les travaux en cours portent sur deux chapitres généraux:

- Bioessais communs aux anti-TNF alpha (actuellement il y a 5 produits sur le marché).
3 bioessais sont en cours d'étude et une étude collaborative est prévue

- Méthodes physicochimiques appliquées à l'ensemble des anticorps monoclonaux. Différentes méthodes ont été sélectionnées et seront testées sur différents produits

Des discussions sont en cours pour le choix de nouveaux anticorps candidats pour l'élaboration d'une nouvelle monographie.

L'étude des formes glycosylées est également en cours de discussion et un travail envisagé pour permettre une visibilité plus claire notamment au niveau des dossiers d'AMM.

B. Présentation :

Une présentation sur les méthodes analytiques utilisées pour la caractérisation physico chimique des anticorps monoclonaux est faite par un expert français qui a rejoint le groupe MAB en 2016.

Cette présentation très complète a intéressé tous les experts de ce Comité et a suscité de nombreuses questions et discussions. Voici quelques réflexions issues de ces échanges :

L'évolution de ces techniques est un véritable challenge pour les autorités réglementaires.

Il est donc important de disposer d'études sur les relations structure/fonction afin de pouvoir conclure sur l'impact des variants qui seront de plus en plus nombreux à être identifiés en lien avec les progrès techniques.

La multiplication des biosimilaires permet des études de plus en plus nombreuses et une accélération des connaissances.

Les enquêtes collaboratives au niveau de la Pharmacopée prennent du temps. Il serait intéressant de focaliser sur les techniques de LC-MS-MS. Il existe des appareils de spectrométrie de masse, basse résolution, capables de voir des déamidations et des différences de glycosylation, ils sont très performants pour des analyses de contrôle de qualité.

Les variations sont soumises aux autorités nationales et pour éviter le risque de dérives il est important de disposer de standards internationaux, précieux pour les organismes réglementaires de contrôle.

2.2.6 Groupe CTP (Produits de Thérapie Cellulaire)

Un chapitre général **2.6.39**, sur le « *contrôle microbiologique des tissus* » est en cours d'élaboration. Ce sujet est à l'initiative de la France initialement pour porter la monographie présente à la Pharmacopée française au niveau européen : « *contrôle microbiologie des greffons cornéens conservés en organoculture* ».

Au décours de l'avancée des travaux, l'exhaustivité de travailler sur tous les tissus a semblé trop complexe. Il a été décidé de faire un chapitre général avec des exemples de contrôle de certains tissus dont les greffons cornéens.

2.2.7 Groupe ALG (Allergènes)

Suite à une enquête collaborative, une nouvelle monographie sur le dosage de l'allergène majeur du bouleau: Bet v1 est à l'étude.

2.2.8 Groupe BET (Endotoxines)

Le groupe BET a fusionné avec le groupe MAT et traite donc de l'ensemble des thématiques endotoxines et MAT (Test d'Activation des Monocytes)

- Elaboration d'un nouveau chapitre **2.6.32** sur le *test de détection des endotoxines utilisant le facteur recombinant C (rFC)*. Le test actuel de recherche des endotoxines : LAL (Limulus test) est décrit dans le chapitre 2.6.14 de la Ph Eur (chapitre harmonisé USP et Pharmacopée japonaise). Les réactifs utilisés dans le LAL sont issus du sang de Limule, espèce animale décrite comme menacée (réchauffement climatique et eaux plus chaudes, consommation en augmentation, tests de recherche des endotoxines ...). Le facteur recombinant C issu du génie génétique pourrait être une solution de substitution pérenne. Les données de validation disponibles doivent être envoyées à l'EDQM.

Depuis le CFP, une étude collaborative semble vouloir être organisée par la Pharmacopée Européenne.

- Le groupe BET a travaillé sur une proposition du groupe 12 concernant les endotoxines pour les préparations intravitréennes: une limite à **0,2 EU/œil** a été soumise à la Commission et acceptée.

- Chapitre 2.6.40 : voir ci-dessous

2.2.9 Groupe 15 (vaccins)

- Le chapitre **2.6.35** *Quantification et caractérisation de l'ADN résiduel de la cellule hôte*, a été rédigé par le groupe 15 et la France a été leader sur cette thématique. Il traite des méthodes analytiques utilisées pour la quantification et aussi pour la caractérisation (qPCR et méthodes immuno enzymatiques). Les autres groupes concernés de la Ph Eur : 6, 6B, MAB, P4 Bio, GTP, et OMCL GTP ont reçu le document en consultation en février 2017. La mise en enquête publique a eu lieu lors du pharmeuropa 29.3 (juillet 2017) et conformément à la procédure les commentaires ont été rendus en novembre 2017. Un nouveau draft a été mis à disposition pour commentaires en mai 2018. Des commentaires ont été transmis via l'outil habituel (DRT). Les commentaires ont été étudiés en mars 2018 dans le groupe 15 pour

l'élaboration d'une version définitive. Les autres groupes ont à nouveau été consultés et un sous-groupe ad hoc avec des experts des différents groupes se réunira début octobre. Un expert groupe 15 et un expert groupe GTP y participeront pour représenter la France.

- Le chapitre **2.6.40**, concernant le « *test d'activation des monocytes pour les vaccins pyrogènes* », est en cours d'élaboration. Le but est d'encourager ce test à la place du test des pyrogènes sur les lapins notamment pour les vaccins ayant un fort potentiel pyrogène intrinsèque. Il existe un chapitre général MAT mais certains vaccins ont des formulations qui entraînent des effets pyrogéniques intrinsèques notamment les vaccins méningococciques de type B (membranes externe de bactérie, LPS). L'expression des résultats sera spécifique pour ce type de vaccin, ce nouveau chapitre a pour but de pouvoir s'assurer de la « consistance » des vaccins en substances pyrogéniques.

Un participant attire l'attention sur la nécessité de traiter le 2.6.32 et 2.6.40 en parallèle pour ces vaccins qui contenant du LPS pourraient être bon candidat à la recherche des endotoxines via le rFC et ceci sera donc à mettre en parallèle avec le 2.6.40.

- *Vaccin Tétanique adsorbé (0452)* : Au niveau de l'anatoxine purifiée en vrac la monographie version de 2008 contient un paragraphe « absence de toxine et irréversibilité de l'anatoxine » et dans la partie production, dispositions générales le test de « toxicité spécifique » est requis. Une demande de révision a été adoptée à la COM 159 (Nov. 2017) pour supprimer le test d'irréversibilité de l'anatoxine tétanique (approche 3Rs) qui se pratiquait à 2 températures 37°C et 5°C. Une extension du motif de révision sera demandée à la COM de novembre 2018 pour supprimer le test de toxicité spécifique réalisé sur 5 cobayes lors de la validation de la production et considéré comme moins sensible que le test de détection de la toxine résiduelle réalisé au niveau de chaque lot d'anatoxine purifiée.

La monographie vétérinaire (0697) est également soumise à une demande identique et d'autres monographies (ex Diphtérie) seront également étudiées au groupe 15 dans la même optique.

Le groupe se focalise sur les essais sur animaux afin de les remplacer par des essais in vitro.

Nombreux sujets en discussion : 2.6.16 et impact sur les monographies

2.2.10 Groupe 15V (vaccins vétérinaires)

Le groupe 15 V compte 24 experts (absence de représentants de l'industrie dans ce groupe) et comporte 3 experts français dont le Chairman.

Le bilan actuel est de 4 nouveaux textes et 52 révisions.

- Travail sur les vaccins pour poissons dont 1 nouvelle monographie au programme du pharneuropa 30.2 *Vaccin inactivé, injectable, à adjuvant huileux, de la nécrose pancréatique infectieuse pour salmonidés (3063)* et une monographie en révision

- Le chapitre **5.2.5** *Gestion des agents étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires* a été révisé avec un élargissement du champ d'application. Cette révision impacte de nombreux textes dont la monographie générale **062** *vaccins pour usage vétérinaire* et 39 monographies spécifiques révisées en conséquence, 2 monographies vont être supprimées : **2.6.24** *vaccins viraux aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de semence* et **2.6.25** *vaccins viraux vivants aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de produit final*.

Le chapitre 5.2.5 concernait au préalable les substances d'origine biologique pour la production des vaccins vétérinaires (ex sérums, trypsine etc. ...) et a été fortement modifié avec un champ d'application élargi sur l'ensemble des matières premières d'origine biologique rentrant dans la production des vaccins y compris les lots de semence, les substrats de production (cultures cellulaires), les œufs, les substances et ce jusqu'au stade du produit fini. Des exigences initialement présentes dans les monographies générales 0062 et 0030 ont été retirées et transférées dans ce chapitre 5.2.5.

Le chapitre **5.2.4** *cultures cellulaires utilisées pour la préparation de vaccins pour usage vétérinaire* a également été impacté.

Elaboration d'un nouveau chapitre **2.6.37** *Principes de détection des virus étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires au moyen de méthodes de culture*.

Différentes instances européennes et mondiales sont impactées par ce chapitre. Réunion avec des représentants de l'IWP (immunological working party EMA) pour vérifier la cohérence avec les exigences du guideline et également concertation VICH (Veterinary international conference harmonisation)

- La demande de révision d'inclure l'inactivation virale par stérilisation chaleur humide (autoclavage) dans le chapitre 5.2.5 a été retirée (pas d'indicateurs biologiques viraux pour valider).

- Comme pour le groupe 15, le groupe 15V travaille sur la révision des essais sur animaux dans l'approche **3Rs** ayant pour but de les remplacer.

Les vaccins clostridiens utilisent de nombreuses souris et une étude collaborative sur culture cellulaire a été organisée (BSP 160) en vue d'un remplacement « in vivo in vitro ». Malheureusement la réponse cellulaire est très différente et il y a donc un problème sur les limites à fixer. Du travail est donc encore à réaliser avant de changer de modèle d'étude de la toxicité.

Vaccin tétanique vétérinaire notamment pour le cheval (même problème que le groupe 15) : test d'irréversibilité de l'anatoxine. L'anatoxine est parfois issue du même lot de production que pour les vaccins humains et parfois de lots différents. Une enquête suivie d'une synthèse sera faite pour la prochaine réunion d'octobre du groupe 15V dans l'objectif de s'harmoniser avec les décisions du groupe 15 (dans la mesure du possible).

Etude collaborative sur la grippe équine pour une nouvelle BRP.

Discussion et comparaison de sujets communs entre les vaccins humains et les vaccins vétérinaires :

- **La suppression du test de toxicité spécifique** pour le vaccin tétanique interpelle Madame Lorteau qui demande aux représentants du groupe 15 ce qu'il en est.

Réponse : Ce n'est pas un test de release sur tous les lots de produits finis. Ce test reste par contre réalisé sur le bulk purifié. Le test réalisé en routine sur le vrac est plus sensible (En effet dans le vrac on injecte plus d'anatoxine) que celui annoncé dans la partie production de la monographie et est donc supprimé à ce niveau. Dans un avenir relativement proche un test in vitro : BINACLE (binding and cleavage) développé par le Paul Ehrlich Institut pourra remplacer ce test in vivo. Il s'agit donc d'une première étape de suppression.

- Impuretés élémentaires:

Le chapitre général **5.20 Impuretés élémentaires nouvelle version de 01/2018** « applique le guideline ICH Q3D aux produits pharmaceutiques à l'exception des médicaments à usage vétérinaire, des préparations pharmaceutiques non soumises à autorisation et des produits exclus du champs d'application du guideline. »

« Le guideline ne vise pas les produits à base de plantes médicinales, ..., les vaccins... »

D'après la monographie générale **Préparations pharmaceutiques (2619 04/2019)** rubrique « impuretés élémentaires », il est écrit : « dans le cas des préparations pharmaceutiques ne relevant pas du champ d'application du chapitre général 5.20 Il reste de la responsabilité du fabricant de la préparation d'assurer le contrôle des teneurs en impuretés élémentaires, en appliquant les principes de management du risque. »

Quelle est la pratique au niveau des vaccins humains ?

En pratique ICH Q3D est appliqué quand même.

Normalement, le procédé ne génère pas d'impuretés élémentaires.

Le guideline s'applique plutôt aux produits chimiques et est applicable aux matières premières entrant dans la fabrication des vaccins.

Pour les vaccins vétérinaires, il y a un manque de clarté. ICH ne s'applique pas, 5.20 ne s'applique pas et le VICH pour le moment travaille sur les médicaments vétérinaires hors vaccins.

Les matières premières utilisées pour la production qui ne sont plus contrôlées au cas par cas posent un problème.

Pour rappel l'ancien chapitre **5.20 version 04/2013** obsolète précisait « Dans le cadre de la Ph eur, la note explicative s'applique à l'ensemble des substances pour usage pharmaceutique, qu'elles fassent ou

non l'objet d'une monographie. Toutes substances doivent être contrôlées pour leur teneur en résidus métalliques potentiels.»

La discussion au sein du CFP a abouti à la suggestion de poser la question à l'EDQM. L'objectif étant d'attirer l'attention de l'EDQM sur les conséquences de la révision de la 5.20 et inciter à de nouvelles discussions au sein des groupes, notamment de vaccins.

Après recherche d'informations sur le chapitre 5.20 auparavant suivi par un évaluateur scientifique pharmacopée, parti de l'Agence, voici quelques informations post CFP :

- Pour rappel, le 11 janvier 2017, publication de « **UPDATE ON THE PH.EUR.POLICY ON ELEMENTAL IMPURITIES** » par la pharmacopée européenne. (Consultable sur internet)

- La monographie **substances pour usage pharmaceutique (2034 version 01/2018)** qui concerne l'humain et le vétérinaire précise :

« L'identité des impuretés élémentaires issues de catalyseurs et réactifs intentionnellement ajoutés est connue, et il convient d'établir des stratégies permettant d'en assurer le contrôle, suivant les principes des principes de management du risque. »

Impuretés élémentaires :

ICHQ3DSauf exigence contraire, les monographies spécifiques portant sur des substances pour usage pharmaceutique ne contiennent donc pas de spécifications relatives aux impuretés élémentaires. »

- Certaines monographies dédiées exclusivement au champ d'application vétérinaire ont pu garder des exigences et le maintien de la référence au chapitre 2.4.8 (Métaux lourds).

- Fin 2016 début 2017, plusieurs groupes ont soulevé le même type de question, notamment le groupe 9. En Commission 153 de novembre 2015 la stratégie de déletion de la recherche des métaux lourds (2.4.8) a été débattue et le CHMP/CVMP QWP s'est exprimé sur ce sujet. L'ajout dans la monographie 2034 de la nécessité d'assurer le contrôle des impuretés selon sa propre analyse de risque découle de cette demande.

L'ANP pourra transmettre une proposition argumentée des acteurs français vétérinaires (ex ANMV) afin de stimuler les interrogations et d'obtenir des réponses.

Au final, 2 monographies générales importantes à s'approprier :

- **Préparation Pharmaceutique (2619 04/2019)** qui mentionne la responsabilité du fabricant dans la réalisation d'une analyse de risque et le contrôle des impuretés élémentaires quand bien même les monographies ne précisent plus celles-ci.

- **Substance pour usage pharmaceutique (2034 01/2018)** le reprend également sous un phrasé différent

2.3 Dossiers à examiner en séance.

Le compte rendu ci-après relatif aux dossiers examinés en séance fait état des principaux commentaires et des décisions prises qui sont transmises par l'Autorité Nationale de Pharmacopée à la pharmacopée via une plateforme informatique.

2.3.2 Vaccins vétérinaires :

2.3.2.1 Gestion des agents étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires. (5.2.5)

PA/PH/Exp.15V/T (15) 26 ANP

Paragraphe : 4-1-1-1. Lots de semence

Ne pas oublier la correction acceptée au 8 th joint 15V-EME-IWP meeting du 12 avril 2018. Cette réunion ayant eu lieu après la publication du pharmeuropa, la correction n'a pas pu être apportée.

« Si le lot de semence primaire s'avère contenir des agents étrangers ~~de quelque sorte que ce soit (y compris des antigènes viraux étrangers)~~, autres que l'organisme appartenant à l'espèce et à la souche indiquées, il est impropre à la production de vaccins ».

Supprimer : « de quelque sorte que ce soit (y compris des antigènes viraux étrangers) »

Paragraphe 4-3-2 Mycoplasmes :

Corriger comme suit : « la recherche des mycoplasmes est effectuée conformément [à la méthode au chapitre général](#) 2.6.7.

Le chapitre 2.6.7 est un chapitre général décrivant la méthode par culture et les techniques d'amplification des acides nucléiques, il n'y a pas qu'une méthode.

Tableau annexe I : Suggestion pour étudier l'ajout d'*Erysipelothrix rhusiopathiae*, agent bactérien de la maladie du Rouget du porc (zoonose transmissible à l'homme), dans le tableau annexe I Porcins. Pour information, la liste des agents correspond à une liste de l'EMA.

Le choix pour les vaccins vétérinaires est d'introduire une référence à la gestion de risque et d'utiliser des cellules et/ ou méthodes appropriées capables de détecter les agents étrangers. Il y a une grande liste d'agents étrangers et les techniques ne sont pas décrites. L'approche est différente de celle des vaccins à usage humain. Il n'y a plus de guide pour les fabricants. Pour éviter des techniques non adaptées qui pourraient être proposées par les fabricants, il serait peut-être opportun d'ajouter une phrase stipulant que les méthodes mises en œuvre pour la détection des agents étrangers doivent être approuvées par l'Autorité Compétente, comme c'est le cas pour les vaccins à usage humain.

La suppression des descriptifs qui ont existé est dans une logique d'avoir des méthodes appropriées et correctement validées pour chaque agent étranger. D'où le choix d'avoir des chapitres généraux avec la description des points et paramètres importants à prendre en compte.

Un chapitre décrit les méthodes, englobe-t-il les méthodes récentes ?

Si on ne décrit plus les méthodes le fabricant va devoir tout valider. Il y a de plus en plus de méthodes moléculaires, or les techniques de la Pharmacopée étaient partiellement validées et il s'agissait de méthodes par culture cellulaire. Les fabricants devaient valider leurs techniques moléculaires contre un référentiel de cultures cellulaires. Ce n'était plus possible. C'est pour cela que les chapitres généraux sont plus ouverts.

Suggérer de mettre une mention concernant les méthodes moléculaires de séquençage haut débit.

- Page 1 : ligne 42 « tous les produits finals », Remplacer « finals » par « finaux »

- Page 6 ligne 18 4.1.2 «...capacité à réduire le titre des agents étrangers potentiels ... d'un facteur d'au moins 10⁶ doit être démontrée » écrire : « ...un facteur cumulatif d'au moins 10⁶ doit être démontrée »

- Page 6 lignes 27 à 29 : suite à un commentaire éditorial, proposition de modification des versions françaises et anglaise comme suit :

"La validation de la (des) procédure(s) est effectuée sur une gamme représentative appropriée de virus couvrant différents types [de caractéristiques structurales](#) (avec ou sans enveloppe, à ADN ou à ARN, [simple](#) brin-simple ou double [brin](#), ~~résistants à la température et au pH~~, de tailles différentes...), possédant différents degrés de résistance ([Température, pH](#)) et en tenant compte du (des) type(s) de procédure à appliquer..... "

Remarque sur l'**annexe II** issue d'un expert vaccins humains : « Ce schéma décisionnel est très clair.

Remarque : pour les vaccins à usage humain même si les substrats cellulaires sont bien caractérisés, le test des agents étrangers est tout de même requis ainsi qu'au niveau des récoltes virales. Ce qui est différent pour les vaccins vétérinaires car aucun test n'est requis tant au niveau du substrat cellulaire qu'au niveau de la récolte virale. »

Réponse :

On peut omettre les recherches d'agents étrangers sur la base d'analyse de risque au niveau de la récolte virale. Pour les produits vétérinaires, on a nécessité d'être dans une approche économique tout en gérant les risques.

Un commentaire de fabricant a été reçu :

« Le point clé de toutes les modifications de ce chapitre est une grande incertitude mise au niveau du fabricant pour implémenter une analyse de risque excluant des pathogènes de la liste à tester. Nous avons des exemples montrant que les évaluateurs des différents états membres n'analysent pas les documents de la même manière. De plus ces vaccins sont exportés hors Europe (mais de plus en plus difficilement) dans des pays où les exigences nationales demandent des tests sur cellules (encore reconnus car compendiaux) ce qui rend l'approche proposée additionnelle.

Par ailleurs cette approche expose les lots de semence actuels puisque les tests de l'époque (même si PhEur) ne sont plus reconnus et doivent être revalidés. Toutes nouvelles combinaisons ou améliorations de vaccins sera probablement questionnées en termes de risque et très probablement pas mis en développement. L'approche proposée était de conserver les textes/tests actuels (validés par l'usage) et d'introduire les nouvelles technologies en les accompagnant (c'est à dire donner des directives sur la gestion de résultat positif ou bien décrire les cibles possibles répondant à la demande du texte en projet). »

Annexe I Liste des agents à rechercher : « la liste a été allongée et mentionne désormais des virus qui ne sont (à la connaissance actuelle) non multipliables in vitro. Ceci pose la question de l'intérêt d'une telle recherche et de la gestion d'un résultat positif (sachant qu'on ne pourra pas démontrer l'aspect non répliatif en l'absence de contrôle positif). Proposition de Restreindre la liste aux agents pathogènes et pas aux agents potentiellement existants dans les espèces considérées. »

Réponse : Le commentaire pourra être transmis à l'EDQM mais cela correspond à tout supprimer, ce n'est pas raisonnable et des commentaires de fabricants dans le même sens ont déjà été discutés. Ils seront probablement transmis à l'EDQM par le syndicat des fabricants de vaccins vétérinaires.

Une réunion de clarification est prévue pour expliquer la démarche aux utilisateurs.

La liste des agents est seulement pour attirer l'attention sur ces agents mais il ne s'agit pas de tout tester. Il ne faut pas aboutir à la suppression des produits du marché. Il faut cibler les recherches en fonction des risques.

Ce n'est pas simple, il y a une approche globale, le groupe immunologie à Londres et le contexte international est dans la même démarche.

Les listes ont été détaillées et commentées donc il devrait y avoir des discussions agent par agent. Ces remarques seront prises en considération dans un document parallèle.

2.3.2.2 Vaccins pour usage vétérinaire (0062)- PA/PH/EXP.15V/T(15) 31 ANP

Un commentaire d'un fabricant :

« La « référence aux programmes d'éradication des épizooties » continue de poser un problème car elle ne correspond pas au domaine de la qualité couverte par la PhEur. Il a été démontré via des essais de contaminations volontaires que les anticorps induits (s'il y en avait) n'étaient que peu voir pas détectables. Ceci fait disparaître en effet des tests sur animaux de la monographie mais fait reposer sur le fabricant la responsabilité de l'absence d'interférence au lot par lot (ce qui avait conduit dans le passé à créer des spécificités de contrôle pour le Danemark avant que la PhEur ne l'entérine comme une approche européenne.). »

Il est proposé de supprimer cette exigence qui n'a pas de fondement scientifique et représente une approche nationale non liée à la qualité.

Au final, le nombre de tests à réaliser sera contrairement à ce qui est mentionné augmenté du fait de l'incertitude liées aux différences d'évaluation. »

C'est une exigence du Danemark de rechercher d'éventuelles réponses immunologiques indésirables. Cet essai lot par lot sur animaux n'apporte rien et a donc été retiré. Il a été ajouté une phrase pour dire que le vaccin n'induit pas de réponses immunologiques indésirables. Mais cela peut être retransmis car les pratiques ne sont pas homogènes en Europe.

Est-ce une exigence Pharmacopée ou un problème national ? La question peut être transmise à l'Europe.

P.11. 3-1 identification. La mention « ou, dans le cas des vaccins viraux vivants, par un essai de neutralisation sur culture cellulaire. » crée un peu de confusion car même dans le cas de vaccin vivant d'autres techniques (PCR, ELISA etc..) peuvent être utiles. De même l'essai d'activité (par exemple titrage FAID) peut aussi servir de test d'activité. La restriction inactivée est trop restrictive.

Proposition : L'antigène [ou virus vaccinal](#) est identifié par des méthodes [biologiques](#) appropriées, comme d'amplification des acides nucléiques (2.6.21), [essai sur culture cellulaire](#), [essais immunochimiques](#). Pour les vaccins inactivés, l'essai d'identification peut être combiné à l'essai d'activité effectué sur chaque lot.

Page 5 lignes 9-11 : Lots de semence bactérien 2-1-3-1-3 identité et pureté :

« Une description succincte de la méthode employée pour identifier chaque souche d'après ses caractéristiques biochimiques, sérologiques et morphologiques, et la distinguer autant que possible des souches apparentées, est enregistrée, ainsi que les méthodes de détermination de la pureté de la souche ».

Les caractéristiques biochimiques, sérologiques et morphologiques ne sont plus les seules méthodes d'identification bactérienne en 2018 : proposition de mentionner **la spectrométrie de masse** de plus en plus développée.

Page 5 ligne 4, 2-1-3-2-5 Mycoplasme (2.6.7) « Le lot de semence primaire satisfait à l'essai des mycoplasmes (méthode par culture et méthode d'épifluorescence en culture cellulaire). »

Il est demandé si l'omission des techniques de biologie moléculaire est voulue ?

2.3.2.3 Immunosérums pour usage vétérinaire (0030) PA/PH/Exp. 15V/T (16) 29 ANP

Page 3 lignes 43 à 45 : proposition d'ajouter : « Effectuer une recherche d'agents étrangers par des méthodes appropriées et approuvées par l'Autorité Compétente (PCR par exemple ...) »
Même remarque pour la page 6 ligne 21 et ligne 33.

2.3.2.4 Cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4) PA/PH/Exp. 15V/T (16) 43 ANP

Subtilité éditoriale en français : « L'utilisation de cellules primaires comme substrat de fabrication de vaccins destinés à des mammifères est dans la plupart des cas inacceptable puisque des lignées cellulaires peuvent être employées

ou « lorsque des lignées cellulaires peuvent être employées. »

version anglaise :

« For most mammalian vaccines, the use of primary cells is not acceptable for the manufacture of vaccines since cell lines can be used.

2.3.2.5 Principe de détection des virus étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires au moyen de méthode de culture (2.6.37) nouveau chapitre

Ce chapitre général décrit les principes généraux applicables aux méthodes de culture visant à isoler et à détecter des virus étrangers dans toutes les matières utilisées lors de la fabrication de médicaments immunologiques vétérinaires (MIV) et à tous les stades du procédé, jusqu'au produit final inclus.

Suggestion de mentionner les techniques de séquençage à haut débit (NGS Next Generation Sequencing)

2.3.2.6 : autres monographies vétérinaires

- Absence de commentaire concernant les 40 autres monographies du pharmeuropa 30.2

2.3.3 Vaccins humains- groupe 15

Immunosérum botulinique (085). [PA/PH/Exp. 15/T (17) 75 ANP] / Les méthodes de mesure alternatives à la mesure activité in vivo proposées dans la monographie ne sont plus celles développées par les fabricants. La révision a donc été limitée et il a été proposé l'ajout d'une mention générale recommandant l'utilisation de méthodes alternatives compatibles avec la protection des animaux, après validation par rapport au titrage basé sur *la DL₅₀*.

Il est décidé de faire une demande de révision de la monographie générale 0084 *Immunosérums d'origine animale pour usage humain* afin d'ajouter la référence au chapitre 5.2.14 *substitution de méthodes in vitro aux méthodes in vivo pour le contrôle de la qualité des vaccins*

Toxine coquelucheuse résiduelle et irréversibilité de l'anatoxine coquelucheuse (2.6.33) [PA/PH/Exp. 15/T (17) 28 ANP Pha 30.2] / chapitre technique. Remplacement du test à l'histamine

réalisé in vivo par un test sur cellules CHO (étude collaborative récente) et suppression du test d'irréversibilité de l'anatoxine pertussique.

Impact sur les 2 monographies ci-dessous :

Vaccin Coquelucheux (adsorbé, multicomposé, acellulaire) (1356) PA/PH/Exp. 15/T (17) 22 ANP

Vaccin Coquelucheux (adsorbé, copurifié, acellulaire) (1595) PA/PH/Exp. 15/T (17) 23 ANP

L'essai de la toxine coquelucheuse résiduelle sur le lot final a été supprimé, sur la base des données collectées. La recherche de la toxine sera réalisée au niveau du vrac préadsorbé par un « dosage CHO » (c'est-à-dire à une étape où les antigènes sont très concentrés, ce qui facilite la détection de la toxine coquelucheuse).

8 monographies de vaccins multivalents contenant la valence coqueluche acellulaire [1931,1932,1933,1934,2067,2329,2764,2065] impactées par les modifications ci – dessus / suppression

du test d'irréversibilité de l'anatoxine pertussique et de la recherche de toxine résiduelle sur le produit fini.

Ces monographies faisant référence aux 2 précédentes l'impact ne se situe qu'au niveau du produit fini.

Il n'y a pas eu de commentaire reçu sur les monographies au Parmeuropa.

Le guide de rédaction des monographies de vaccins est en cours de révision (le précédent datant de 2008 2009), une actualisation importante est effectuée avec l'ajout des monographies ou chapitres généraux impactant tous les vaccins (ex rajout du 2.6.14, ...)

2.3.4 Produits biologiques- groupe 6

2.3.4.1 Urokinase- PA/PH/Exp. 6/T (17) 51 ANP

La demande de révision a été faite par le groupe 6 et concerne la suppression de la recherche de pyrogènes. Une enquête avait été faite en 1998 (Parmeuropa 10.4), pour le remplacement de ce test par celui des endotoxines. Le fabricant a fourni de nombreuses données et une limite pour le test d'endotoxine a été proposée au Parmeuropa 11.4: 1,1 UI/100U d'urokinase. Cette limite n'a jamais été mise en application. Selon les nouvelles procédures de la Pharmacopée Européenne, depuis 2015 le test des endotoxines n'est plus inclus dans les monographies. Les recommandations générales de la monographie *Substances pharmaceutiques* incluent le test. Il revient au fabricant de fixer les limites adaptées. Le test pyrogène sera donc supprimé sans remplacement par un test endotoxines.

Aucun commentaire n'a été fait sur ce point.

2.3.4.2 Protamine (sulfate de)-(0569)- PA/PH/Exp. 6/T (17) 40 ANP

Une seule spécialité est commercialisée comme principe actif mais on trouve également cette substance comme excipient dans certaines spécialités d'insuline retard. Il se combine à l'héparine pour former un complexe inactif.

Les modifications de la monographie concernent essentiellement:

-Le champ d'application limité au sulfate de protamine issu de salmonidés.

-L'introduction d'un dosage par HPLC permettant l'ajout d'un critère d'acceptation de la teneur en sulfate de protamine et la suppression de certains tests d'identification remplacés par un renvoi au test des substances apparentées.

Le travail sur une technique HPLC a débuté en 2011, 4 peptides majeurs sont identifiés, La Suède se porte alors volontaire pour étudier la méthode puis les experts de différents pays valident la technique en 2013 dans une enquête collaborative portant sur 7 échantillons. La méthode candidate est satisfaisante pour tester le produit en tant que principe actif ou comme excipient. En 2014 Sanofi teste la méthode et propose une alternative. 4 méthodes internes ont été testées par rapport à la méthode candidate, celle de Sanofi a quelques avantages dont un temps de rétention plus court.

Une nouvelle étude collaborative avec 6 laboratoires participants a eu lieu en 2016. Des lots de différents fabricants d'insuline, dont la moitié de la substance active provenait du fabricant Yuki Gosei Kogyo Co. et l'autre moitié d'un autre fabricant Alps Pharmaceutical Ind.Co., sont testés. La méthode choisie, testée et validée au cours de l'enquête est présentée dans cette monographie au Parmeuropa 30.2.

Le laboratoire japonais Yuki Gosei Kogyo Co. fabricant de substance active a envoyé des commentaires sur la technique HPLC décrite :

Il propose une augmentation de la concentration de la SCR (à 6mg au lieu de 3), compte tenu de la quantité nécessaire au test.

Etant donné les variations inhérentes à la colonne de chromatographie, il souhaite qu'un intervalle soit donné pour la rétention relative du pic D : t_R relatif : $1,15 \pm x$.

Le facteur de symétrie des pics est également affecté par le changement de lot de colonne. Il est de 1,8 max pour le pic A; 1,5 max pour B; 2,2 max pour C et D avec la solution témoin. Les résultats présentés sont: 1,5 pour A; 1,3 pour B; 2,3 pour C ; et 2,2 pour D. Donc un peu trop fort pour C et D.

Selon le fabricant, le calcul de la teneur donne de meilleurs résultats avec la méthode de l'USP, avec une meilleure séparation des pics et la détection de pics mineurs.

La méthode Ph.Eur est utilisée et les résultats obtenus sont présentés sur un lot. Une comparaison de résultats obtenus sur 2 lots de colonnes ainsi que les chromatogrammes obtenus avec la méthode Ph.Eur et celle de l'USP sur 2 lots différents sont donnés. Ce fabricant demande donc l'utilisation de la méthode HPLC de l'USP et de la référence internationale de l'OMS pour l'activité. Ces résultats ont été présentés au comité. L'intérêt de la technique de l'USP au vu du chromatogramme n'est pas flagrant. La variabilité de la méthode ne peut être appréciée sur un lot. La demande du fabricant de substance active sera transmise à l'EDQM afin que le groupe puisse en discuter au vu de leur expérience.

2.3.5 Produits sanguins et dérivés du sang - groupe 6B.

- **Plasma humain (Mélange de) traité pour inactivation (1646)** - PA/PH/Exp. 6B/T (16) 1 ANP R1
Anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite A. Un déclin continu de l'incidence de l'hépatite A est observé depuis plusieurs années dans les pays industrialisés ce qui induit une diminution du taux des anticorps chez les donneurs.

Une limite à 0,2 UI/ml (au lieu de 1 UI) avait été envisagée mais la limite de 0,6 UI/ml, correspondant à la limite acceptée par la FDA, avait été proposée dans le Pharmeuropa 28.2. Au vu des commentaires reçus et des nouvelles données disponibles, une réduction plus importante encore a été suggérée. La proposition a donc été modifiée avec une limite de teneur en anticorps anti-VHA de 0,3 IU/ml et le texte est à nouveau publié dans le Pha 30.2. Aucun commentaire n'a été reçu et par manque de temps la question, bien que prévue dans l'ordre du jour, n'a pas été abordée lors du comité.

2.3.6 Produits de thérapie cellulaire- Groupe CTP :

Contrôle microbiologique des produits de thérapie cellulaire (2.6.27)- PA/PH/Exp. CTP/T (18) 1 ANP
But de la révision : Clarification du chapitre pour ne pas obliger une revalidation complète du système à chaque fois. La validation porte sur la nécessité de tester le recouvrement bactérien avec les différentes matrices.

3 – questions diverses

En fin de comité, information des participants au comité sur des sujets d'intérêt mais qui faute de temps n'ont pu être débattus. Afin de permettre une réflexion collégiale même différée, les sujets sont rappelés ci-après :

- Concernant les exemples de validation de méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique en lien avec le chapitre **5.1.6**. Ne pas hésiter à faire parvenir des exemples à l'EDQM.

- Le chapitre général **2.6.21 Techniques d'amplification des acides nucléiques** pourrait faire l'objet d'une révision pour l'introduction de nouvelles techniques: par exemple les techniques de séquençage haut débit : NGS (Next Generation Sequencing) ou la mise à jour de techniques déjà citées par ailleurs dans la pharmacopée. La NGS est déjà citée dans certains chapitres 2.6.16, 5.2.3, 5.2.14 ...

- Dans le contexte du risque de contamination par l'histamine des produits de fermentation, il pourrait être intéressant de disposer d'une monographie **Peptone**. La pharmacopée française avait une monographie qui pourrait servir de base à un texte à proposer à la Pharmacopée Européenne. Cette monographie aurait pour but de permettre la vérification de la qualité des peptones utilisées en bioproduction pouvant impacter la qualité du produit fini. Pour rappel la qualité des matières premières est déjà prise en charge par la Ph Eur pour certains domaines (ex 5.2.12 matière première d'origine biologique utilisées pour la

- Le chapitre **2.6.32 Endotoxine rFC** : Au départ cette nouvelle méthode devait être une méthode alternative. Des discussions sont en cours sur le positionnement de cette technique comme méthode équivalente au 2.6.14 (« compendiale ») et qui pourrait remplacer le 2.6.14 (endotoxine). Il faut définir une position française (tous les pays n'ont pas la même analyse). Serait-il possible de faire une étude de marché ? Une étude collaborative avait été envisagée. La vérification d'un éventuel effet matrice et une validation par comparaison à la technique officielle pourrait être faite. Les industriels sont convaincus de l'équivalence, on attend donc les données de validation. Depuis le comité, une étude collaborative européenne est envisagée et l'ansm va également tester ces nouveaux réactifs prochainement.

-**Transplantation fécale.** Le groupe LBP a exclu la transplantation fécale dans les monographies récentes relatives aux « Life Biotherapeutics products/ Produits Biothérapeutiques vivants ». En France les pharmaciens hospitaliers sont chargés de ces préparations. Ces produits y sont considérés comme des médicaments mais d'autres pays les classent dans les tissus. Il y a besoin d'une harmonisation qui pourrait être européenne. L'ansm a émis des recommandations dont les dernières datent de 2016 et il y a eu parallèlement la création du « Groupe Français de Transplantation Fécale » qui donne également des recommandations. Le mode d'administration s'est diversifié (lavement, voie orale), la congélation est conseillée par certains alors que d'autres vont lyophiliser. L'addition de cette thématique pourrait être proposée à la Pharmacopée Européenne. Une alternative, comme nous l'avons déjà pratiqué pour les greffons cornéens, serait d'élaborer un premier chapitre à la Pharmacopée française en attendant de le proposer à l'Europe.

La cheffe de pôle pilotage et sécurisation des métiers,
des processus et pharmacopée
Direction des politiques d'autorisation et d'innovation


Tô-Quynh GANDOLPHE

– FIN de séance: 17h30 –