

Numéro unique de document : CP042015023  
Date document : 24 avril 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 » – N°4

CP04 Séance du 9 avril 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 checked="" type="checkbox"/> | <input 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 checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                  |
| Jacqueline           | DAYAN             | Membre                 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                  |
| Sandy                | DOUTHE 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 type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>       |
| Emma                 | FOURNIALS         | Partie-prenante        | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>       |
| Céline               | GUIGUE            | Partie-prenante        | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>       |
| Sylvie               | GUYOMARD-DEVANLAY | Partie-prenante        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                  |
| Stéphanie            | BUCHER            | Partie-prenante        | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" 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 type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>       |
| Laurent              | MALLET            | Partie-prenante        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> en visio<br>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 type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>       |
| Christopher          | PAYAN             | Membre                 | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>       |
| Gabriel              | PELTRE            | Partie-prenante        | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>       |
| Jean-Marc            | PERSON            | Membre                 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                  |
| Thierry              | PRONCE            | Partie-prenante        | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>       |
| Benoit               | RAMOND            | Partie-prenante        | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>       |
| Sylvie               | UHLRICH           | Partie-prenante        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> en visio<br>Lyon |
|                      |                   |                        |                                     |   |
| 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"/>       |

| Nom des participants |                | Statut   | Présent   | Absent /excusé                      |
|----------------------|----------------|--|---|-------------------------------------|
| Agnès                | BERTOCCHI      | Représentant de l'Ansm                         | <input checked="" type="checkbox"/>                 | <input type="checkbox"/>            |
| Guillaume            | BELIARD        | Représentant de l'Ansm                         | <input type="checkbox"/>                            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Nicole               | BORNSTEIN      | Représentant de l'Ansm                         | <input type="checkbox"/>                            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Patrice              | CHAGNAUD       | Représentant de l'Ansm                         | <input type="checkbox"/>                            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Natacha              | CHARLIER-BRET  | Représentant de l'Ansm                         | <input checked="" type="checkbox"/> au<br>téléphone | <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 checked="" type="checkbox"/>                 | <input type="checkbox"/>            |
| Laure                | DELIGNIVILLE   | Représentant de l'Ansm                         | <input type="checkbox"/>                            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Marie-<br>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 type="checkbox"/>                            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Stéphanie            | JAMBON         | Représentant de l'Ansm                         | <input type="checkbox"/>                            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Jehanara             | KORIMBOCUS     | Représentant de l'Ansm                         | <input checked="" type="checkbox"/>                 | <input type="checkbox"/>            |
| Jérôme               | LAPORTE        | Représentant de l'Ansm                         | <input checked="" type="checkbox"/>                 | <input type="checkbox"/>            |
| Valérie              | LIEVRE         | Représentant de l'Ansm                         | <input type="checkbox"/>                            | <input checked="" 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<br>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 type="checkbox"/>                            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Béatrice             | PANTERNE       | Représentant de l'Ansm                         | <input checked="" type="checkbox"/>                 | <input type="checkbox"/>            |
| Christian            | PITOT-BELIN    | Représentant de l'Ansm                         | <input checked="" type="checkbox"/>                 | <input 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"/>            |
|                      |                |  |   |                                     |

Séance du 9 avril 2015 de 13h00 -17h00 en salle A012

| Ordre du Jour |   |
|---------------|---|
| 13 h00        | Début de la séance.   |
| <b>1</b>      | <b>Introduction</b>   |
| 1.1           | Adoption du compte rendu du CFP « Produits biologiques et thérapies innovantes » n°2 du 19 janvier 2015 CP042015013               |
| 1.2           | Suivi du CFP de janvier 2015  |
| <b>2</b>      | <b>Dossiers à examiner en séance / Groupe 1 Pha 27.1</b>  |
|               | Gestion des conflits d'intérêts   |
| 2.1           | <b>Révision</b><br>- Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique PA/PH/Exp. 1/T (14) 17 ANP              |
| <b>3</b>      | <b>Dossiers à examiner en séance / Vaccins à usage humain Groupe 15 Pha 27.1</b>  |
| 3.1           | <b>Nouvelle monographie</b><br>- Immunonéphélométrie pour le dosage des composants de vaccins (2.7.35) PA/PH/Exp. 15/T (14) 8 ANP |
| 3.2           | <b>Révisions</b><br>- Vaccins pour usage humain (0153) PA/PH/Exp. 15/T (14) 11 ANP  |
| <b>4</b>      | <b>Dossiers à examiner en séance/ Groupe P4BIO Pha 27.1</b>   |
| 4.1           | <b>Nouvelle monographie</b><br>- Téréparatide PA/PH/Exp. P4Bio/T (14) 12 ANP  |
| <b>5</b>      | <b>Programme de travail</b>   |
| 5.1           | Groupe P4BIO  |
| 5.2           | Groupe 6  |
| 5.3           | Groupe BET  |
| 5.4           | Groupe 15   |
| <b>6</b>      | <b>Informations diverses</b>  |
| 6.1           | Information sur l'élaboration du nouveau chapitre général « Recherche d'ADN résiduel » 2.6.35                                     |
| 6.2           | Réflexion sur une demande d'un nouveau chapitre sur la technique de détection Malls   |
| <b>17h</b>    | <b>Fin de la séance</b>   |

La séance est ouverte à 10H15.

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, 29 participants ont assisté à ce comité dont 16 personnes sur Saint Denis, 9 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

### 1.1 Adoption du compte-rendu du CFP « Produits biologiques et thérapies innovantes » n°3 du 19 janvier 2015 CP042015013

Le compte rendu de la réunion n°3 du CFP « Produits Biologiques et Thérapies Innovantes » du 19 janvier 2015 est validé. Les commentaires éditoriaux transmis après la date de clôture de l'enquête Pharmedia seront communiqués à l'EDQM ultérieurement. Les autres remarques (commentaires éditoriaux et reformulations) faites par mail avant la réunion sont prises en compte et une version définitive complétée et corrigée a été renvoyée aux membres et parties prenantes du comité.

### 1.2 Suivi du CFP de janvier 2015

#### **Demande de révision du chapitre 5.2.1 « Terminologie utilisée dans les monographies sur les produits biologiques »**

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

Cette demande n'a pas été acceptée par l'EDQM pour les raisons suivantes :

- L'orthographe indique bien que « primaire » s'accorde avec « banque ».
- La modification de ce terme dans le glossaire entraînerait une modification de nombreux autres termes.
- La France emploie également la formulation « Banque de Cellules Primaire » dans des textes réglementaires français.

#### **Demande de révision pour la monographie « Vaccin conjugué de l'haemophilus type b (1219)»**

La demande de reformuler le paragraphe « PRODUCTION Dispositions générales » n'a pas été retenue par l'EDQM.

« 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.»

Le terme « et/ou » manque de clarté et il est nécessaire de conserver le test in vivo lors des études de développement. Ceci n'est pas l'avis du CFP : Pour être cohérent avec la directive européenne, il faut promouvoir les tests in vitro, d'autant plus que le test in vivo pour ce vaccin n'est pas pertinent.

Une nouvelle proposition sera faite après concertation en interne.

**Programme de travail** : la secrétaire de séance indique le programme de travail pour le prochain comité suite à la publication du Pharmeuropa 27.2.

Le Pharmeuropa 27.2 comprend :

- 5.1.11. Détermination de l'activité bactéricide, fongicide ou levuricide : groupe 1 (nouvelle monographie)
- 2.6.34. Essais des protéines issues de la cellule hôte : groupe HCP (nouvelle monographie)
- Vaccin vivant de l'anémie infectieuse du poulet : groupe 15V (révision)

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

Les dates suivantes sont retenues :

**Vendredi 19 juin 2015**

**Mardi 6 octobre 2015**

| Déclaration des conflits d'intérêts par rapport aux points à l'ordre du jour   |                 |
|--|-----------------|
| Point 2.1 Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique | Monsieur MALLET |
| Point 3.1 Immunonéphélométrie pour le dosage des composants de vaccins         | Monsieur MALLET |
| Point 3.2 Vaccins pour usage humain  | Monsieur MALLET |
| Point 4.1 Tériparatide   | Monsieur CORNEN |

## 2 – Dossiers à examiner en séance/ Groupe 1 Pha 27.1

### 2.1 Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique (5.1.6)

PA/PH/Exp 1/T (14) 17 ANP

Il s'agit d'une révision complète de ce texte dont l'objet est d'intégrer les évolutions technologiques en matière de méthodes alternatives. De plus, le paragraphe relatif à la validation de méthodes a été restructuré et 3 exemples de protocole de validation figurent désormais dans la monographie.

De nombreux commentaires ont été reçus à l'ANSM. Une synthèse en a été faite. Ne sont présentés en séance que les commentaires sur lesquels l'avis du CFP est sollicité. Ces commentaires concernent essentiellement les points suivants : la cytométrie en phase solide, la cytométrie en flux, la spectrométrie de masse, la validation des méthodes et les exemples de protocole.

Au vu des discussions, les commentaires suivants seront transmis à l'EDQM :

#### **Introduction générale :**

Page 2, lignes 6 à 8 : Des précisions seront données sur l'application des méthodes alternatives en ajoutant que ces méthodes alternatives peuvent également être appliquées pour des utilités industrielles (par exemple production et distribution d'eau, de vapeur, etc .....).

#### **Méthodes fondées sur la croissance :**

Page 3, ligne 21 : Il sera indiqué qu'aux niveaux de contamination, typiquement faibles, qui caractérisent les produits pharmaceutiques, la détection peut demander 24 h ou plus, en fonction de la technologie et de l'état de croissance du germe au lieu de « surtout dans le cas des moisissures et levures ».

#### **Cytométrie en phase solide :**

Il sera précisé que :

- Page 6, ligne 2 : Un dénombrement total des cellules (viables et non viables) est possible dans le cas d'un double marquage

- Page 6, lignes 7 et 8 : L'identification des isolats est difficilement réalisable par le protocole d'essai de routine, spécialement après observation au microscope à fluorescence au lieu de « n'est pas possible par le protocole d'essai de routine ».
- Page 6, lignes 11 à 13. Des exemples d'utilisations potentielles sont ajoutés : contrôles environnementaux, validation du nettoyage, biocharge avant stérilisation pour des produits filtrables.

#### **Cytométrie en flux :**

Il sera précisé que :

Page 6, lignes 20 et 21. Concernant les aspects critiques : La cytométrie en flux est applicable à l'analyse microbiologique des produits filtrables et non filtrables en direct pour une forte contamination et en présence/absence après enrichissement pour les niveaux de concentration usuellement rencontrés en milieu pharmaceutique.

#### **Analyse de composants cellulaires :**

Page 7, ligne 21 : Ce paragraphe traite de méthodes de détection et de méthodes d'identification. Les méthodes d'identification ne sont pas des méthodes alternatives. De plus, les critères mentionnés dans les méthodes de validation ne s'appliquent pas aux méthodes d'identification. Ainsi, il serait préférable de faire 2 monographies différentes. Une proposition sera faite en ce sens.

#### **Validation pour l'usage prévu :**

- Page 15, lignes 13 à 25 :

- il sera proposé de supprimer les paragraphes « Qualification de conception », « Qualification de l'installation » et « Qualification opérationnelle » car il existe des référentiels sur ces aspects. Il sera demandé de faire un renvoi à ces référentiels en vigueur dans la monographie.

- le titre du paragraphe « Qualification des performances » est à remplacer par « Validation des performances primaires ».

#### **Différents types d'essais microbiologiques :**

- Page 16, ligne 17 : dans le cas de l'identification, le critère d'exactitude doit être supprimé.

#### **Validation des essais d'identification alternatifs :**

- Page 19, ligne 39 : Le titre « Exactitude » est remplacé par « Spécificité » et le titre « Spécificité » par « Recherche d'interférences ». Les paragraphes seront reformulés de façon à ne pas avoir 2 définitions.

Les commentaires reçus et non discutés vont être transmis à l'ensemble des participants pour commentaires éventuels.

## **3 – Dossiers à examiner en séance / Vaccins à usage humain Pha 27.1 (groupe 15)**

### **3.1 Immunonéphélométrie pour le dosage des composants de vaccins (2.7.35)**

PA/PH/Exp 15/T (14) 8 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie. Plusieurs séries de commentaires ont été reçus à l'ANSM.

Un participant donne des précisions sur le contexte de l'élaboration de cette monographie. D'une part, cette méthode est largement utilisée depuis plusieurs années pour le contrôle des vaccins polyosidiques

et d'autre part, bien que le principe général de la méthode soit mentionné dans la monographie « L'opacité et degré d'opalescence des liquides » (2.2.1), l'immunonéphélométrie n'est pas clairement décrite. Ces éléments soulignent l'intérêt de disposer d'une monographie. Cette méthode permet de détecter les antigènes ou les anticorps mais l'objet de la monographie est de décrire le dosage des composants de vaccins.

Au vu des discussions, les commentaires suivants seront transmis à l'EDQM :

- **Page 1, ligne 16** : étant donné que le paragraphe « Principe général » mentionne que cette méthode est applicable à la quantification des anticorps ou des antigènes tandis qu'il est indiqué dans le titre « ...pour le dosage des composants de vaccins », il sera demandé d'ajouter une phrase pour spécifier que ce document est destiné à décrire la quantification des antigènes des vaccins.

- **Page 1, lignes 38 et 39** : il sera demandé de préciser qu'il s'agit d'un intervalle de temps en remplaçant « à un intervalle fixe établi lors de la validation » par « après un délai fixe établi lors de la mise au point et confirmé lors de la validation ».

- **Page 2, ligne 6** : le terme à utiliser est « immunsérums » en remplacement de « antiserums »

- **Page 2, ligne 7** : concernant les termes « titre précipitant », il sera demandé si l'objectif est de faire mention à une notion qualitative (capacité à former un précipité) ou quantitative (titre précipitant) et de modifier la formulation si besoin.

- **Page 2, ligne 10** : des précisions sont demandées sur la vérification d'absence d'effet de zone. Cette vérification se fait au moment de la mise au point du dosage. Il est cependant important de lister dans la monographie les points importants pour avoir une réaction dans des conditions qui permettent le dosage. Ainsi, il sera proposé de remplacer « l'absence d'effet de zone » par « qu'il n'y ait pas de déséquilibre entre antigène et anticorps et de vérifier le maintien d'une dose/réponse ».

- **Page 2, ligne 40** : il sera précisé qu'il s'agit du premier point de gamme.

- **Page 2, ligne 47** : le terme « référence interne » sera remplacé par « contrôle interne ».

Enfin, dans la version anglaise, il sera proposé de remplacer « kinetic nephelometry » par « rate nephelometry » car il s'agit de la traduction la plus fréquemment rencontrée pour « néphélométrie cinétique ».

### 3.2 Vaccins pour usage humain (0153)

PA/PH/Exp 15/T(14)11ANP

Cette monographie a été révisée pour y intégrer un paragraphe sur les protéines vectrices. Il fait référence au chapitre 5.2.11.

Au vu des discussions, il sera demandé à l'EDQM de rétablir la formulation acceptée lors du groupe 15. « Les antigènes polysidiques bactériens peuvent être conjugués à des protéines vectrices pour améliorer leur pouvoir immunogène ... ».

## 4 – Dossiers à examiner en séance / Groupe P4BIO Pha 27.1

### 4.1 Téréparatide (PA/PH/Exp P4BIO/T(14)12ANP)

Il s'agit d'une nouvelle monographie étudiée dans le groupe P4BIO depuis 2012. Le téréparatide est un tétra peptide dont la séquence est celle du fragment N terminal de la parathormone humaine. Il est produit par la méthode de l'ADN recombinant.

La monographie ne comprend pas de bio-essai, la preuve de l'activité biologique de la molécule doit être faite pendant la production.

Tous les essais ont été vérifiés et validés par le rapporteur et le co-rapporteur.

Les quelques commentaires reçus ont été présentés et analysés en séance.  
Des commentaires éditoriaux seront transmis à l'EDQM.

## 5 – Programme de travail

Retour d'information des groupes de la Pharmacopée Européenne réunis depuis janvier 2015.

### 5.1 Groupe P4BIO

- Tériparatide : Stratégie d'élaboration du standard : une enquête collaborative sera mise en place à réception de produit vrac par le fabricant. L'ANSM sera sollicitée.
- PEG filgrastim : demande d'une description plus complète de la PEGylation. Les méthodes physicochimiques ont été testées par différents laboratoires OMCL, tous les résultats n'étant pas disponibles, une téléconférence est à prévoir.  
Le bio-essai sera également testé par des laboratoires OMCL. L'ANSM s'est portée volontaire.
- Etanercept : Cinq laboratoires, dont l'ANSM, ont participé à une phase pilote pour la mise en place du protocole de bio-essai, qui a été décidé suite à une téléconférence. Tous les résultats de l'étude n'ayant pas été reçus, ils n'ont pas été discutés.  
Par ailleurs les tests physicochimiques seront également évalués.
- Facteur IX rDNA : Des essais de vérification de certaines méthodes ont également été décidés.

### 5.2 Groupe 6

- Cartographie peptidique :  
De nombreux commentaires émanant du CFP avaient été transmis à l'EDQM. Les commentaires techniques sur la validation et les critères de validité ont été acceptés ainsi que le nouveau schéma proposé.  
Les commentaires éditoriaux étaient trop nombreux pour être toujours pris en considération.
- Somatropine : proposition d'harmonisation des différentes monographies
- Poudre de pancréas : la demande de révision de la France concernant les tests d'identification n'a pas été acceptée. Il est à noter qu'il y a eu un souci sur la traduction en anglais de la demande de révision.
- Danaparoïde : sujet de 2012, 1 seul fabricant, attente des données du NIBSC
- des sous-groupes seront mis en place afin de travailler certains sujets.

### 5.3 Groupe BET

Analyse des commentaires reçus suite au Pharmedica 26.4 sur les monographies :

- Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes (5.1.10)
- Essai des pyrogènes (2.6.8)

De nombreux commentaires ont été reçus mais au final, peu de commentaires retenus.

Suite à ces révisions, une demande de modification du chapitre harmonisé 2.6.14 : Essai des endotoxines bactériennes, est à l'étude. Elle porterait sur l'introduction d'une méthode G avec utilisation du facteur C recombinant.

Révision en cours du chapitre :

- Test d'activation des monocytes (MAT) (2.6.30) : Les discussions portent notamment sur le choix du substrat cellulaire. Il y'a une forte variabilité d'un sujet à l'autre pour les pyrogènes non endotoxiniques. Les donneurs individuels sont privilégiés par rapport aux dons de sang et aux lignées continues. 4 donneurs individuels sont testés initialement avec retest d'autres donneurs si nécessaire. Des phrases de



recommandations seront rajoutées à ce propos. Il est conseillé de privilégier les lignées continues surtout pour les pyrogènes endotoxiques.  
Une téléconférence est prévue pour finaliser les notes à éditer pour ce chapitre avant de le publier dans le Pharmeuropa d'octobre.

Discussion pour l'étude collaborative dans le but d'établir un standard non endotoxinique. Deux candidats sont identifiés : un extrait bactérien (en cours de repurification) et de la flagelline.

La demande de l'autorité Suisse de remplacer le test pyrogène par le MAT dans la monographie 0520 « Préparations parentérales » est renvoyée vers le groupe 12.

## 5.4 Groupe 15

- Les révisions des monographies relatives aux vaccins polysaccharidiques et conjugués de l'*Haemophilus* type b, du méningocoque groupe C, du pneumocoque et de la typhoïde vont être soumises pour adoption à la prochaine Commission Européenne de Pharmacopée « détermination de la masse moléculaire »

- La monographie du vaccin Polio par voie orale va être mise en enquête publique.

- Deux études collaboratives ont été présentées : une concerne la production d'une référence qui est un sérum anti-*Bordetella pertussis* acellulaire et l'autre concerne un essai pour le remplacement d'un test de détection de l'anatoxine tétanique par un test permettant la détection spécifique de cette anatoxine (BINACLE).

- Le « position paper » relatif aux méthodes alternatives aux tests in vivo est en cours de rédaction.

- La révision de la monographie « Essai des agents étrangers dans les vaccins pour usage humain » (2.6.16) a été présentée au groupe 15 en février. Des modifications ont été demandées, elles seront présentées au groupe 15 de septembre.

- Proposition de révision de la Grande Bretagne concernant le vaccin anti variolique.

## 6 – Informations diverses

### 6.1. Information sur l'élaboration du nouveau chapitre général « recherche d'ADN résiduel » 2.6.35

Un participant donne des informations sur l'état d'avancement des travaux relatifs à ce nouveau chapitre général. Ce document est élaboré au sein des travaux du groupe 15. Un plan a été établi et proposé en septembre 2014 au groupe 15. Il est proposé de compléter ce document, avec la participation des membres du CFP intéressés, en vue de le présenter au prochain comité qui se tiendra en juin. Une réunion sera organisée à l'ANSM prochainement sur cette thématique.

### 6.2. Proposition de création d'un chapitre général sur le détecteur de diffusion de lumière multi-angles.

Une demande de révision des chapitres 2.2.29 (chromatographie liquide) et 2.2.30 (chromatographie d'exclusion) a été faite pour intégrer dans la liste des détecteurs cités dans ces monographies, les détecteurs à diffusion de lumière multi-angles. Ce détecteur est de plus en plus utilisé pour les molécules polysaccharidiques, notamment pour le contrôle de vaccins polysaccharidiques. C'est pourquoi il est proposé de faire un chapitre dédié à ce type de détecteur.

- FIN de séance: 17h10 -

