

Numéro unique de document : CP042019013
Date document 07 juin 2019
Direction : Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation
Pôle : SM3P
Pharmacopée
Personnes en charge : Natacha Charlier-Bret
Agnès Bertocchi

**Comité Français de la Pharmacopée « Produits Biologiques et
Thérapies Innovantes » – N°10**

CP04 Séance du **17 mai 2019**

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"/>
Thierry	BONNEVAY	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/> Lyon	<input type="checkbox"/>
Brigitte	BIREBENT	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie	DUBOIS	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/> conf tel Matin	<input type="checkbox"/>
Emma	FOURNIALS	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Laurence	JEANSON LEH	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jérôme	LAPORTE	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques	LECHENET	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/> Lyon Matin	<input type="checkbox"/>
Virginie	LEDUC	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline	LORTEAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> conf tel Matin	<input type="checkbox"/>
Laurent	MALLET	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/> Lyon	<input type="checkbox"/>
Christine	MIRAS	Membre	<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"/>
Benoît	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	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Natacha	CHARLIER-BRET	Ansm Saint Denis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Violaine	CLOSSON	Ansm Saint Denis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Olivier	GARINOT	Ansm Saint Denis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique	GARCIA	Ansm Lyon	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
Stéphanie	JAMBON	Ansm Saint Denis	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jehanara	KORIMBOCUS	Ansm Lyon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie	LIEVRE	Ansm Saint Denis	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Solène	MAITTENAZ	Ansm Saint Denis (matin)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michèle	PLANA	Ansm Montpellier	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonia	PRIEUR	Ansm Lyon	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie	RIDOUX	Ansm Montpellier	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ioana	VENET	Ansm Saint Denis (matin)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Séance du 17 Mai 2019 de 9h30 -17h30

Ordre du jour	
09h30	Accueil des participants
09h45	Début de la séance
1	Introduction
	DPI
1.1	Organisation des groupes à la Pharmacopée Européenne : nouveautés Renouvellement des experts et présidents de groupe européens Appel à candidature sur le site de l'EDQM
1.2	Prorogation des CFP et appels à candidature
2	Programme de travail :
2.1	Retour des groupes de travail
2.1.1	Gp 1 (J.Laporte)
2.1.2	Gp 6 (O Garinot)
2.1.3	Gp P4 Bio (J.Korimbocus)
2.1.4	Gp MAB (J.C.Ourlin)
2.1.5	Gp GTP (V. Ridoux)
2.1.6	Gp 15 (L.Mallet)
2.1.7	Gp ALG (A.Bertocchi)
2.1.8	Gp 15V (C.Lorteau – par téléphone)
2.1.9	Gp BET (M. Plana)
2.2	Retour de COM 163 mars 2019
2.3	Dossiers à examiner en séance Pharmeuropa 31.1 et thématiques associées
2.3.1	2.6.32 Essai des Endotoxines bactériennes par la méthode du facteur C recombinant
	- Présentation rFC 2.6.32 M Plana (annulée)
	- Présentation rFC 2.6.32 et Datas T Bonnevey
	- Présentation : Informations sur l'étude collaborative européenne endotoxine rFC et sur l'étude ANSM M Plana
	- Etude des commentaires 2.6.32 : PA/PH/EXP.BET/T(18) 4 ANP
	2.6.30 Test d'activation des monocytes : Lignée cellulaire continue (MonoMac 6...): Avis sur demande de révision
	- Information sur l'étude collaborative européenne du NIBSC Bexsero (vaccin méningococcique du séro groupe B) (M Plana) (annulée reportée lors du 2.6.40 en Pharmeuropa)
	2.6.8 Pyrogènes : Législation Allemande
	5.1.10 Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes (Pha 31.2): + Demande de révision COM 163
2.3.2	Danaparoïde sodique PA/PH/Exp. 6/T (18) 37 ANP
	- Héparines de basse masse moléculaire
3	Questions diverses
	Dossiers Pha 31.2 : rappel
	Aluminium : limites utilisées dans les monographies vaccins et allergènes
	Mise en application du 5.1.3 efficacité de la conservation antimicrobienne et substances huileuses: sollicitation
	Bactériophage
	Chapitre 5.1.6 : Brochure validation de méthode : sollicitation
17h30	Fin de la séance

La séance est ouverte à 09H45 en Visio conférence avec les sites de Lyon et Montpellier et en Audio conférence pour la matinée avec Céline Lorteau Chairman du gp 15V vaccins vétérinaires et Nathalie Dubois des laboratoires Pfizer.

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

1 – Introduction

Le dernier Comité CFP BIO s'est tenu en juillet 2018.

Un rappel est fait sur la nécessité d'avoir une déclaration d'intérêt à jour. Ces **DPI** ont été vérifiées avant la séance et tous les participants présents sont en conformité.

Un tour de table a été réalisé, suivi de la présentation d'un nouvel expert de l'ANSM dans le groupe 1.

Le déroulement de la journée est présenté aux participants.

1.1 Organisation des groupes à la Pharmacopée Européenne : nouveautés

La Pharmacopée Européenne a lancé un appel à candidature pour les groupes de travail de la Pharmacopée Européenne. Il est bien précisé la nécessité de passer par son Autorité Nationale de Pharmacopée. Les personnes intéressées peuvent nous faire parvenir un e-mail de motivation avec un CV et préciser quel groupe les intéresse. Nous reviendrons vers vous fin juin ou courant juillet. Pour information, les nominations et re-nominations seront à l'ordre du jour de la Commission Européenne de Pharmacopée de Novembre 2019.

Un nouveau groupe de chimie a été validé en COM de mars 2019 : GT 17 produits finis. Ce groupe gèrera toutefois également les monographies de la substance active correspondante si celle-ci n'existe pas encore à la Pharmacopée européenne.

1.2 Prorogation des CFP et appels à candidature

Les Comités Français de Pharmacopée dont la date d'échéance est le 14 août 2018, vont être prorogés jusque fin 2019. Les membres et parties prenantes seront tenus au courant du calendrier pour les futurs nouveaux comités.

Il est précisé que les appels à candidature qui ont été faits récemment sur le site de l'ANSM concernent tous les groupes de travail et comités de l'ANSM sauf les CFP pour lesquels une autre procédure a été décidée.

2– Programme de travail

2.1 Retour des groupes de travail

Un point sur les travaux effectués dans chaque groupe est fait par les experts sous forme de présentations

2.1.1 Gp 1 (J.Laporte)

La France possède 3 représentants français dans le groupe 1.

Chapitre 5.1.6 : méthodes alternatives en microbiologie : Exemples de protocoles de validation de méthodes microbiologiques alternatives. Un document dédié est disponible sur le site internet de l'EDQM. (Voir plus loin dans l'ODJ). Il s'agit de vrais exemples mis en œuvre dans l'industrie pharmaceutique.

Révision chapitre **5.1.5** : « Application du concept F aux procédés de stérilisation par la vapeur ». Pharmeuropa 30.4 ; Adoption prévue en commission novembre 2019

Nouveau chapitre **5.1.12** : « Dépyrogénéisation des articles utilisés lors de la production de préparations parentérales ». Pharmeuropa 30.4 ; Adoption prévue en commission novembre 2019.

Travaux sur une « foire aux questions » sur les chapitres **5.1.1** « méthodes de préparation de produits stériles » notamment sur l'échantillonnage et **5.1.2** « indicateurs biologiques de stérilisation » qui seront publiés sur le site internet de la Pharmacopée Européenne.

Points divers / Présentations et Discussion sur :

- Milieu sélectif pour Candida
- Indicateurs biologiques enzymatiques : à la place de microorganismes vivants. Pour information.
- Références utilisées pour les microorganismes dans la Ph. Eur ; utilisation de codes libre de droits car atcc demande des droits quand on les cite.
- Réflexion sur la méthode du nombre le plus probable (NPP/MPN) dans le chapitre 2.6.12.

Annonce du départ du Chairman et du secrétaire scientifique.

Echanges dans la salle sur le dispositif milliflex de Merck Millipore : 2026 pour les consommables mais arrêt de la fabrication et de commercialisation.

2.1.2 Gp 6 (O Garinot)

- 2 réunions du gp 6 : Oct 2018 et Avril 2019

[Adoptions en COM 162 Novembre 2018 \(Pha 29.4\)](#)

- **0828 Héparine de basse masse moléculaire** : révision importante. Remplacement de la méthode par CLHP (identification C) qui utilisait 2 détecteurs RI/UV par l'utilisation de la « broad standard table » comme à l'USP. Ce changement est très impactant pour les monographies individuelles et la mise en application est pour juillet 2019

- **1252 Parnaparine Na** : restriction à l'origine porcine et suppression d'un test de cuivre COM 162 Novembre 2018

- **0569 Protamine sulfate** : restriction de l'origine aux Salmonidés, suppression identifications A (pouvoir rotatoire spécifique), C (réaction avec l' α -naphthol) et D (réaction avec le sulfate mercurique), suppression des tests mercure, azote et endotoxines, introduction de nouveaux tests de dosage et substances apparentées par chromatographie liquide (2.2.29)

- **0695 Urokinase** : Suppression du test des pyrogènes. Substitution par une recherche d'endotoxine mais compte tenu de la nouvelle politique de la Ph Eur de 2015, il a été décidé de ne pas préciser les limites. La monographie générale « Substances pour usage pharmaceutique (2034) » s'applique.

- **2848 Filgrastim solution injectable** : monographie de produits finis.

Mise en application juillet 2019.

Elle a été élaborée dans le cadre d'une phase pilote qui va s'étendre à 3 nouveaux produits :

Enoxaparine solution injectable, Insuline glargine solution injectable, Téréparatide solution injectable.

[Autre :](#)

Nouvelles Monographies en cours d'élaboration : Fondaparinux sodique, Pentosane polysulfate Na, Atosiban, Triptoreline, Lanreotide, Glatiramer + glatiramer solution injectable.

Une dizaine de monographies sont également en cours de révision : Hyaluronate Na, Chondroïtine sulfate, Danaparoiide Na, Somatropine (s), Aprotinine sol conc, Erythropoïétine sol conc, Ocytocine, Tétracosactide, Somatostatine, Héparine basse masse moléculaire.

2.1.3 Gp P4 Bio (J.Korimbocus)

Confidentialité concernant ce groupe

Dernière réunion Janvier 2019 : 10 experts constitués que d'autorités (absence d'industriels)

Nouvelle monographie :

Golimumab (simponi ®) : anti TNF alpha, France co-rapporteur

Monographie utilisée comme modèle: infliximab

2.1.4 Gp MAB (J.C.Ourlin)

Le groupe MAB s'est réuni pour son 19 ème meeting en janvier 2019.

2 experts français participent à ce groupe.

Pour rappel, la monographie générale «anticorps monoclonal (2031)» date de 2010 et la 1^{ère} monographie spécifique d'anticorps monoclonal élaborée est l'Infliximab (2928) en application depuis le 1 er janvier 2019.

Le groupe travaille actuellement sur 2 chapitres généraux :

- **Bio Essai applicable aux anti-TNF alpha :**

Il existe actuellement 5 anti-TNF α différents sur le marché : Infliximab, Etanercept, Certolizumab pegol, Adalimumab et Golimumab

Tous ciblent le TNF alpha soluble en mode d'action principal. Les Bio essais proposés sont différents.

Le chapitre pourrait permettre d'harmoniser les modèles et les Bio essais utilisables.

Une étude collaborative (phase expérimentale) est en cours qui consiste en la vérification des différents modèles recensés (4 modèles) sur 4 différents biosimilaires. 9 laboratoires participent.

- **Essais physicochimiques applicable à l'ensemble des anticorps monoclonaux.**

Quelques essais très robustes déjà utilisés largement dans la caractérisation de MABs ont été identifiés :

Des panels d'anticorps pourront être testés sur ces méthodes

SEC-HPLC;

CZE;

CE-SDS

cIEF

Le chapitre va être élaboré.

- **Une réflexion est menée pour un chapitre général sur les essais fonctionnels type ADCC.**

Ce sont des essais biologiques qui sont liés au fragment Fc des anticorps. L'activité biologique est souvent dépendante de la glycosylation, ce qui complique ces tests. Il s'agit de techniques délicates avec des cocultures de lignées cellulaires différentes.

Ce sont des méthodes complexes et fonctionnelles intéressantes mais se diriger vers des méthodes moléculaires plutôt que cellulaire pourraient être une piste de façon à avoir des méthodes plus universelles et robustes.

Un sous-groupe « ADCC » au sein du groupe MAB sera constitué.

- **Demande de révision Infliximab (2928)**

Deux Biosimilaires d'infliximab ont été mis sur le marché avant la mise en application de la monographie. Ils utilisent des modèles cellulaires différents du princeps et du 1 er biosimilaire: respectivement lignées CHO et SP₂O. Des limites doivent être élargies pour la CE-SDS. Les impuretés détectées par cette méthode ne sont pas des impuretés qui remettent en cause l'immunogénicité ni l'efficacité clinique, donc une révision sera réalisée. Des données seront fournies par les deux fabricants.

L'autre souci concerne la **glycosylation**.

Les lignées CHO produisent par exemple moins d'acide sialique que la lignée SP2O.

Le pourcentage de ces formes est demandée dans la mono mais les 2 nouveaux biosimilaires n'ont pas nécessité à le faire.

Il serait utile que l'EDQM propose un guide technique sur l'analyse des glycanes.

2.1.5 Gp GTP (V. Ridoux)

La réactivation du groupe a été votée en COM 160 et la 1^{ère} réunion a eu lieu en sept 2018
Le groupe est composé de 9 autorités nationales 7 industriels, 1 universitaire, 2 observateurs.

Il a été décidé de réactiver le GTP WP afin de mettre à jour le chapitre 5.14 « Médicaments de transfert génétique pour usage humain » et de prendre en compte de nouveaux textes élaborés qui impactent ce chapitre général :

5.2.12 « Matières premières d'origine biologique utilisées pour la production de produits cellulaires à finalité thérapeutique et de médicaments de thérapie génique »

2.6.35 « Quantification et caractérisation de l'ADN résiduel de la cellule hôte »

Et aussi de mettre à jour ce chapitre qui date de 2008 au regard des nouveaux développements réalisés dans ce domaine depuis 10 ans et des AMM octroyées en Europe et dans le monde depuis.

Il a été décidé :

Révision de la partie sur les cellules génétiquement modifiées afin de couvrir les CGM autologues.
Révision du texte sur les **vecteurs AAV** (France rapporteur et co-rapporteur): un draft a été élaboré et transmis le 1^{er} avril 2019.

Création texte sur les vecteurs herpétiques oncolytiques.

Révision texte sur les vecteurs rétroviraux et lentiviraux.

Création texte sur les bactéries génétiquement modifiées.

Le passage à un statut de monographie générale opposable sera discuté après mise à jour du chapitre 5.14

2.1.6 Gp 15 (L.Mallet)

Le groupe 15 est très actif avec une grande participation de la France.

Les nouveaux chapitres en cours :

2.6.40 Test MAT pour les vaccins intrinsèquement pyrogéniques, complémentaire au chapitre 2.6.30.

La présentation a détaillé les questions posées non reprises ici car ce chapitre n'est pas encore soumis à enquête publique.

Phosphate d'aluminium hydraté pour adsorption (3065). Cette monographie est travaillée en collaboration avec le groupe 9 : Des producteurs de phosphate d'aluminium vont envoyer des échantillons et plusieurs laboratoires réaliseront les tests.

Les révisions en cours :

2.6.16 Recherche d'agents étrangers pour les vaccins viraux. Des clarifications sont nécessaires suite à plusieurs commentaires reçus : en exemple sont prévus : la clarification du tableau récapitulatif des tests en fonction de l'étape de fabrication, la clarification de la mise en œuvre du test d'hémadsorption, une nouvelle rédaction du test de recherche des virus de leucose aviaire (qui fait suite à la suppression du chapitre 2.6.24 relatif aux vaccins vétérinaires). La délégation française travaille sur ces points.

Monographie générale des vaccins pour usage humain (0153) : A la demande de l'EMA, la non applicabilité du chapitre 2.6.16 pour les vaccins Grippe inactivés produits sur œuf sera rajoutée. Les explications seront disponibles sur la knowledge data base.

Chapitre 5.2.14 substitutions des essais in vitro aux essais in vivo pour le control de la qualité des vaccins

Le référencement de ce chapitre dans la monographie générale des immunosérums à usage humain (084) a été accepté (demande française). Pour information, la modification du titre du 5.2.14 qui consistait à ajouter les immunosérums aux vaccins n'a pas été retenue (demande française).

Toxine Botulinique A pour la mise à jour des méthodes pour le contrôle d'activité.

Ajout au programme de travail potentiels: Différentes propositions de sujets à ajouter au programme de travail du groupe 15 ont été présentées : quelques exemples : Revue de l'ensemble des monographies pour voir si des tests sur animaux peuvent être supprimés dans le cadre de l'approche 3Rs qui consiste en la diminution des tests sur l'animal dès que possible et potentiellement substitution par des tests in vitro, Méthode NGS (Next Generation sequencing) déjà citées dans les monographies (conférence IABS mi nov 2019) , mise à jour du chapitre **2.7.1** sur les méthodes immuno-chimiques qui est un chapitre ancien, Description des plateformes technologiques utilisées dans les développements de vaccins avec une approche similaire au chapitre 5.14....

2.1.7 Gp ALG (A.Bertocchi)

Le groupe allergène se réunira prochainement au mois de mai. Au programme de cette réunion :

1- Dosage de l'allergène majeur du bouleau: Bet v1 (2.7.36)

Il s'agit d'une nouvelle monographie technique. Ce type de monographie est nouveau pour ce groupe car jusqu'à présent il existait une monographie générale sur les produits allergènes et des monographies concernant les différentes matières premières pour produits allergènes (pollens, acariens, phanères, moisissures et venin d'hyménoptères). La difficulté sera de laisser une certaine flexibilité pour la réalisation de la technique.

- Les anticorps sont commercialisés uniquement par un fabricant dans le cadre d'un kit prêt à l'emploi.
- Une référence Bet v1 (recombinante) de la Ph Eur a été validée. Les fabricants d'allergènes devront calibrer leur référence interne par rapport à cette référence Européenne.

2- Monographie générale: Produits allergènes 1063

Révision 1: test d'Aluminium.

Aluminium (2.5.13) : il est écrit : « *pour les produits allergènes adsorbés sur de l'hydroxyde d'aluminium ou du phosphate d'aluminium, 80 pour cent à 120 pour cent de la teneur déclarée, avec dans tous les cas un maximum de 1,25 mg par dose humaine, sauf exception justifiée et autorisée.* »

La demande de révision porte sur la suppression de « *sauf exception justifiée et autorisée.* », Une proposition de conserver uniquement la valeur maximale stricte de **1.25 mg d'aluminium par dose** en s'appuyant sur les monographies concernant les vaccins.

Une discussion est ouverte sur la pertinence de cette valeur comme limite maximale, compte-tenu de la toxicité de l'aluminium. Il est à noter que la FDA pour les vaccins, préconise majoritairement la limite maximale 0,85 mg avec une possibilité d'aller jusqu'à 1,25 mg/dose avec justification. Dans certains cas il sera nécessaire de conserver une limite à 1,25 mg/dose pour permettre une complète adsorption du produit. C'est pourquoi certains participants émettent une réserve. Une enquête auprès des fabricants sera nécessaire pour statuer sur la pertinence de ces limites.

Révision 2: Caractérisation de la préparation de référence interne (PRI)

« *L'activité biologique de la première PRI est déterminée sur des patients par des techniques in vivo, telles que les réactions cutanées, et exprimée en unités d'activité biologique, sauf lorsque le nombre de patients disponibles est insuffisant, auquel cas l'activité biologique de la première PRI est déterminée par une méthode in vitro.* »

Il est demandé d'ouvrir la possibilité d'utiliser une méthode alternative (in vitro) appropriée lorsque cela est justifié et autorisé pour ne pas forcément recourir à une méthode in vivo portant sur un petit nombre de patients et peu reproductible.

Révision 3: Teneur en protéines (2.5.33) :

« *80 pour cent à 120 pour cent de la valeur déclarée, sauf exception justifiée et autorisée. Si l'activité biologique peut être déterminée, l'essai de teneur en protéines est effectué comme contrôle de la reproductibilité inter lot et la teneur en protéines est comprise entre 50 pour cent et 150 pour cent de la valeur déclarée.* »

Ce test doit être effectué lors de la libération des lots et comme marqueur de stabilité et pas seulement comme « contrôle de la reproductibilité de lot » même lorsque l'on dispose de l'activité biologique.

Il est proposé de supprimer la partie de phrase concernant le « contrôle de la reproductibilité de lot ».

3- **Dosage de la Hyaluronidase pour venins d'hyménoptères:**

La monographie Européenne *Venins d'hyménoptères pour produits allergènes*, à la différence de l'ancienne monographie française qu'elle a remplacée, ne décrit pas les tests et ne donne pas de spécifications. Le dosage de la hyaluronidase est un test d'activité effectué par tous les fabricants. Il a donc été envisagé de faire une monographie spécifique et technique concernant ce dosage. Il est à noter, qu'actuellement à la Ph Eur, il existe une monographie hyaluronidase qui décrit une enzyme extraite du bœuf et dont l'activité est effectuée par rapport à une référence PhE. A noter également qu'en France une référence française de venin d'abeille a été établie après enquête collaborative pour le dosage de la hyaluronidase dans les venins d'hyménoptère. Si la proposition de monographie européenne ne peut aboutir, une nouvelle monographie française sera proposée.

2.1.8 **Gp 15V** (C.Lorteau – par téléphone)

Le poste de chairman 15V va être vacant, Madame Lorteau sort de 3 mandats pour une totalité de 9 années. Nous la remercions pour tout le travail effectué et sa forte mobilisation.

Ce groupe a 23 experts dont 2 français sans industriels.

2 Meetings annuels du gp 15V sur 3 jours à chaque session

1 Joint meeting avec EMA CVMP IWP

2 Téléconférences dédiées à la gestion des agents étrangers dans les médicaments vétérinaires

Point 1 : Refonte du chapitre 5.2.5 et ses conséquences

Nouveau chapitre **2.6.37** « Principles for the detection of Extraneous viruses in IVMPs using culture methods » / « Principes de détection des virus étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires au moyen de méthodes de culture ». (Pharmeuropa 30.2) pour adoption COM 164 Juin 2019

Révision des chapitres (Pharmeuropa 30.2) pour adoption COM 164 Juin 2019 :

- **5.2.5** « Management of extraneous agents in immunological veterinary medicinal products »/ « Gestion des agents étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires »

Ce chapitre était le chapitre central de toutes les révisions citées ci-après. La révision est ici une **refonte totale** du chapitre initial.

Une conférence publique sera proposée par l'EDQM et un « Q&A » sera proposé par l'EMA. Un « Training for assessor » sera organisé par le PEI les 23-24 octobre 2019.

- **5.2.4** « Cell cultures for the production of vet. Vaccines » / « cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire ».

- **0062** « Vaccines for veterinary use » / « vaccins pour usage vétérinaire »

- **0030** « Immunosera for veterinary use »

Révision de **34 monographies spécifiques** de vaccins vivants qui comprenaient un protocole d'essais d'agent étranger sur le produit fini.

Suppression des chapitres **2.6.24 & 2.6.25** qui étaient dédiés à la recherche d'agents étrangers dans les vaccins aviaires (produits finis et lots de semence)

Point 2 : Vaccins pour poissons

Nouvelles monographies :

3063 – Infectious pancreatic necrosis vaccine (inactivated, oil adjuvanted, injectable) for Salmonids vaccine/ vaccin inactivé injectable, à adjuvant huileux nécrose pancréatique infectieuse des salmonidés Adopté en COM 162 novembre 2018

2 travaux en cours :

3064 – Winter ulcer vaccine (inactivated) for Salmonids / vaccin pour ulcère hivernal des salmonidés

3090 – Vibriosis vaccine (inactivated) for sea bass / vaccin inactivé de la vibriose pour le bar

1 révision

1950 – Yersiniosis vaccine (inactivated) for Salmonids / vaccin inactivé de la yersiniose pour salmonidés

N'est plus destinés aux salmonidés mais à la truite Arc en ciel.

Enteric Redmouth Disease vaccine (inactivated) for rainbow trout / vaccin inactivé de la maladie de la bouche rouge pour la truite arc en ciel .

Adopté en COM 162 novembre 2018

Point 3 : 3Rs

- Révision des monographies des vaccins clostridies afin de remplacer les souris par des cellules Vero pour la toxicité résiduelle (lié à l'étude de la BSP 130).

- 5 révisions de vaccins inactivés pour lesquels persistent des sérologies sur animal pour recherche d'agents étrangers au niveau du lot de vaccin : ajout d'une phrase dans la monographie générale 0062.

- Processus de relecture de l'ensemble des textes (80 environ) pour voir s'il y aurait possibilité de réduire des essais sur animaux dans ces monographies (3Rs).

Point 4 : 0697 « Vaccin tétanique pour usage vétérinaire » : mis en enquête publique au Pharmedica 31.2 (juin 2019).

Suppression de l'essai du test d'irréversibilité de l'anatoxine tétanique et de l'essai de toxicité résiduelle

Harmonisation avec ce qui a été décidé pour les vaccins humains (0452).

2.1.9 Gp BET (M. Plana)

Le groupe BET s'est réuni pour son 13^{ème} meeting fin Novembre 2018.

2 experts français participent à ce groupe.

- **Chapitre 2.6.32 « Essai des Endotoxines bactériennes par la méthode du facteur C recombinant »** / à l'ordre du jour de ce CFP (voir point 2.3.1 ci-après).

C'est un nouveau chapitre.

Il s'agit d'une méthode alternative autorisée dans les Recommandations pour l'essai des endotoxines bactériennes (5.1.10). Pour rappel, le chapitre 2.6.14 est harmonisé USA JAPON Ph EUR .La proposition d'élaborer un nouveau chapitre a été préférée à l'ajout de parties non harmonisées au chapitre 2.6.14 dans un premier temps. Les autres continents n'étant pas encore prêts à accepter cette technique.

Le schéma ci-après schématise la différence entre ce test et le test de recherche des endotoxines (test LAL) classique (selon le chapitre 2.6.14). La grande différence est l'utilisation d'une protéine recombinante synthétique à la place de sang de limule qu'il n'y a plus nécessité de prélever. Il s'agira d'un réactif pérenne, non soumis aux aléas écologiques.

La cascade enzymatique est en quelque sorte raccourcie et il n'y a pas intervention du facteur G, sensible au beta glucan et à l'origine de faux positifs en LAL classique.

Tests de détection des endotoxines bactériennes		
	Test LAL classique	Test utilisant le rFC
Origine du réactif	Animale (<i>Limulus polyphemus</i> ou <i>Tachypleus tridentatus</i>) issue de la pêche au niveau des côtes américaines et asiatiques	Protéine recombinante conçue par génie génétique à partir de la séquence de <i>Carcinoscorpius rotundicauda</i>
Principe	<p>Facteur C = précurseur de l'enzyme de coagulation qui est <u>catalytiquement</u> activé par l'endotoxine</p>	<p>Réaction enzymatique débarrassée des facteurs non impliqués dans la détection des endotoxines</p>
Equipement	Lecteur de plaque	<u>Fluorimètre</u>
Sauvegarde des limules	Gros problème de pratiques en Asie (beaucoup de mortalité)	Réactif synthétique

Une étude collaborative japonaise a été menée en 2017 sur différents types de LPS et a fait l'objet d'une publication dont la traduction en anglais devrait paraître dans un avenir proche (Dr Kikuchi et coll)

Une étude collaborative pilotée par la Pharmacopée Européenne en 2019 est en cours de « protocolisation ».

Cette étude compte déjà une dizaine de laboratoire volontaire ainsi que les fabricants de réactifs également partant et une réunion en juin permettra de finaliser les modalités de l'étude.

- Chapitre 2.6.30 « Essai d'activation des monocytes »

Demande de révision concernant :

- Possibilité d'utilisation de SVF pour les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP).
- Modification de la limite du temps d'utilisation des cellules monocytaires.

Proposition de remplacer « de préférence prélevées depuis 4h au plus » par « à utiliser dans un délai validé » car le délai de 4 heures est difficile à appliquer.

- Clarification des méthodes A (quantitative) et B (semi-quantitative) : proposition de fusionner les 2 méthodes par l'Allemagne. A l'ANSM la méthode A est utilisée dans le contrôle de « consistancy » de vaccins.

- Revoir position du groupe sur la lignée de cellules monocytaires (issues d'1 seul clone) par rapport aux cellules primaires (au moins 4 donneurs).

- Voir point « 2.3.1.5 » de ce CR : La France a fait une demande de révision pour la COM 164 de juin 2019.

- Chapitre 5.1.10

Pharmeuropa 31.2 :

Une demande de révision a été demandée par le **groupe 12** (formes galéniques) en Mai 2018.

Une limite en endotoxine a été ajoutée pour les préparations intra-vitréennes et les unités ont été ajustées dans la formule de calcul de la limite en endotoxines pour prendre en compte les cas où la valeur de K est exprimée en UI/m².

« Pour les préparations intra-vitréennes, la limite en endotoxines est fixée à « moins de 0,2 UI/œil » ».

Une autre demande de révision a eu lieu lors de la COM 163 en Mars 2019.

Elle concerne l'ajout d'un facteur K pour la voie Sous cutanée dans le tableau 5.1.10-1

- Une grille d'exigence minimale a été élaborée par le groupe BET pour les demandes de remplacement du test pyrogène par un test endotoxine ou MAT.

Données d'au moins 2 fournisseurs de la même substance confirmant l'essai de remplacement

Données historiques RPT

Evaluation des risques afin de justifier la décision du choix entre MAT et BET (présence ou non de Pyrogènes non endotoxiniques)

Données de comparaison RPT vs MAT / BET sur au minimum 3 mêmes lots (si disponible lot RPT non conforme)

2.2 Retour de COM 163 mars 2019

Elections :

- Election d'un nouveau président de la Commission Européenne de Pharmacopée : Professeur Torbjorn Arvidsson (Suède)

- Election des vices présidents se fera en **COM 164 de juin 2019**

- Réélection de tous les groupes de la Ph Eur en **COM 165 Novembre 2019**

Pour information, création d'un nouveau groupe en chimie sur les produits finis : Gp 17

- **21 22 mai 2019** : réunion des Autorités Nationales de Pharmacopée (ANP) à Bonn (Allemagne)

- **19-20 juin 2019**: Symposium: « EDQM & European Pharmacopea: « State of the art, Science for tomorrow's medicines ». Ce symposium est organisé dans le contexte de la publication de la Xe édition de la Pharmacopée Européenne et le 25^{ème} anniversaire de la procédure de Certification de conformité (CEP) et du réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL)

Depuis juillet 2018, coté produits biologiques

Adoption du chapitre

- **2.6.35 « Quantification et caractérisation de l'ADN résiduel de la cellule hôte »** (COM 162)

Ce nouveau chapitre général décrit les méthodes analytiques de quantification de l'ADN résiduel de la cellule hôte dans les produits biologiques produits sur des substrats cellulaires, et de caractérisation de sa taille. Il met l'accent sur les techniques les plus couramment utilisées (PCR quantitative en temps réel et une méthode immunoenzymatique, l'essai « Threshold»)

- Ce chapitre a été géré par le groupe 15 (Vaccins humains) mais aussi participation des groupes « biologiques » : 6 6B P4BIO MAB GTP.

- Pha 28.2 Avril 2016

- Pha 29.3 Juillet 2017

- COM 162 (Nov 2018) : 18 commentaires Fr sur la VF (DRT COM)

Nous attirons l'attention de bien regarder la version française à cette étape du processus

- Chapitres impactés : 5 monographies vaccins, 2 chapitres généraux (5.2.3, 5.14), et dans la monographie générale « produits obtenus par la méthode dite de l'ADN Recombinant (0784) ».

Ce chapitre publié pour juillet 2019 sera applicable en janvier 2020.

Suppression

- 1637 Insuline bovine (COM 163)

Thématiques non biologiques ayant une forte actualité

- Détection des nitrosamines dans les Sartans
- Essai de Dissolution
- Excipients coprocédés (chapitre 5.29)
- Produits finis (en chimie)

2.3 Dossiers à examiner en séance Pharmeuropa 31.1 et thématiques associées

2.3.1 Essai des Endotoxines bactériennes par la méthode du facteur C recombinant (2.6.32)

Les présentations mises à l'ordre du jour ont été réalisées et présentées par les experts français du groupe BET de la Pharmacopée Européenne.

A ce jour 2 kits sont commercialisés sur le marché Français, il s'agit de facteurs C recombinants dans tous les cas mais d'espèces de limules différentes de celles utilisées pour le LAL classique (pour information les techniques classiques de recherche d'endotoxines selon le chapitre 2.6.14 utilisent du sang de limules de l'espèce *Limulus polyphemus*):

PyroGene LonZa (Singapore horseshoe crab *Carcinoscorpius rotundicauda*)

EndoZyme II BioMérieux / Hyglos (Japanese horseshoe crab *Tachypleus tridentatus*)

Il s'agit de méthodes par fluorimétrie en point final utilisant le facteur recombinant C, seules méthodes décrites dans le chapitre 2.6.32.

Un autre kit avec plusieurs facteurs recombinants existe : Pyrosmart de Seikagaku (ACC) mais n'est pas encore commercialisé en Europe.

Il s'agit cette fois d'une méthode colorimétrique utilisant le facteur recombinant C, le facteur recombinant B et l'enzyme recombinante de coagulation. Le chapitre 2.6.32 ne couvre pas cette technique pour le moment.

1- Présentation rFC 2.6.32 et Datas (T Bonnevey) : « Retour d'expérience depuis 2004 sur l'utilisation du recombinant Facteur C pour le dosage des endotoxines bactériennes »

Une présentation très complète nous a été faite sur les techniques classiques de recherche des endotoxines selon le chapitre 2.6.14 et sur les nouvelles techniques recombinantes, objets du chapitre 2.6.32. Des tableaux comparatifs récapitulaient l'ensemble des techniques. Après ces informations d'ordre général, des données obtenues par la méthode du rFC (données « in house ») de nature confidentielle nous ont été présentées (Une publication est en cours avec les données présentées.).

2- Présentation rFC 2.6.32 (M Plana)

Il a été décidé de ne pas faire cette présentation compte tenu que toutes les informations générales avaient été données dans la présentation précédente

3- Présentation : Informations sur l'étude collaborative européenne endotoxine rFC (M Plana)

Des informations générales ont été présentées.

Pour information, voici quelques publications sur ce sujet :

Kikuchi, Y., et al. "Collaborative Study on the Bacterial Endotoxins Test Using Recombinant Factor C-based Procedure for Detection of Lipopolysaccharides," Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science 48 (2017): 252-260 [participation de 9 laboratoires, 2 technologies évaluées (LAL classique, rFc en fluorescence, rFc en chromogénie)]

Bolden, J., Knight, M., et al., Results of a Harmonized Endotoxin Recovery Study Protocol Evaluation by 14 BioPhorum Operations Group (BPOG) Member Companies; Biologicals (2017), 48:74–81

Loverock B, Simon B, Burgenson A, Baines A. A recombinant factor C procedure for the detection of gram-negative bacterial endotoxin. U.S. Pharmacopeial Forum. 2010 Jan-Feb; 36(1):321-9

Bolden J, Smith K. Application of recombinant Factor C reagent for the detection of bacterial endotoxins in pharmaceutical products. PDA J Pharm Sci Technol. 2017 Sep-Oct; 71(5):405-12

En Septembre 2018, le 1er dossier avec la méthode rFC a été approuvé par la FDA pour un anticorps monoclonal.

Une étude collaborative est en cours de mise en place au niveau de la Pharmacopée Européenne. La logistique de l'étude devrait être formalisée courant juin. Plusieurs laboratoires se sont portés volontaires pour participer à l'étude et tous les fabricants de test recombinant rFC également.

Les experts pensent qu'il faudrait rajouter au moins un échantillon très positif.

4- Présentation : Informations sur l'étude ANSM (M Plana)

Les données présentées sont confidentielles.

5- 2.6.30 : Test d'activation des monocytes : Lignée cellulaire continue (MonoMac 6...): Avis sur demande de révision

L'ANSM a été sollicitée par plusieurs intervenants externes dans le but de demander une révision du chapitre 2.6.30 qui porterait au niveau du paragraphe « 5-6 LIGNEES MONOCYTAIRES CONTINUES ». Un dossier de data nous a été transmis après présentation lors d'une réunion collégiale intra ANSM en avril 2019.

Pour résumé, la phrase suivante pose problème :

« [Les lignées de cellules monocytaires sont appropriées pour la détection des endotoxines bactériennes mais d'un usage limité pour celle des pyrogènes non endotoxiniques](#) »

Au vu de résultats portés à notre connaissance sur la recherche de pyrogènes non endotoxiniques nous avons décidé de porter la demande de révision du chapitre 2.6.30.

Des membres du CFP ont donné un avis positif sur la possible utilisation des lignées monocytaires continues, notamment les MonoMac 6. Un kit prêt à l'emploi est par ailleurs commercialisé depuis peu.

La demande de révision sera envoyée à la Pharmacopée Européenne pour la COM 164 de Juin 2019.

6- Information sur l'étude collaborative européenne du NIBSC Bexsero (vaccin méningococcique du séro groupe B) (M Plana)

Compte tenu du timing, il a été décidé de reporter la présentation initialement prévue lorsque le chapitre 2.6.40 « Essais d'activation des monocytes pour les vaccins intrinsèquement pyrogènes » sera mis en enquête publique.

Pour votre information, il existe à ce jour un article publié dans « vaccine 2018 » qui concerne une étude collaborative organisée par l'EDQM avec la participation de 9 OMCL.

« *Evaluation of the monocyte activation test for the safety testing of meningococcal B vaccine Bexsero: A collaborative study* » Lucy Studholme, Janet Sutherland, Trusha Desai, Jason Hockley, Rory Care, Ida Karin Nordgren Caroline Vipond, Collaborative Study Group. »

7-Etude des commentaires 2.6.32 : PA/PH/EXP.BET/T(18) 4 ANP (Pha 30.1)

Ces commentaires ont été rapportés à la Ph Eur

Commentaires réalisés en Français :

Note relative au chapitre général :

« Il manque la "note informative" expliquant le pourquoi d'un chapitre différent du chapitre 2.6.14, ses avantages et inconvénients et le fait que cette nouvelle méthode s'inscrit dans le cadre de la stratégie des 3Rs qui promeut les méthodes alternatives afin de réduire le nombre et la souffrance des animaux utilisés notamment dans les essais ».

Le titre de la version anglaise doit être modifié, le titre français est correct.

« Le chapitre 2.6.14 a pour titre anglais " Bacterial endotoxins" : afin d'harmoniser, revoir le titre en le remplaçant dans la version anglaise par : " Bacterial endotoxins using recombinant factor C »

Le « scope de ce chapitre mentionne « L'essai des endotoxines bactériennes par la méthode du facteur C recombinant (rFC) est destiné à la quantification des endotoxines produites par des bactéries Gram-

négatives. Il est effectué au moyen de rFC basé sur la séquence génomique de la limule, par une méthode fluorimétrique. : »

Commentaire :

« Il y aura nécessité de réviser ce chapitre dès que le réactif « Pyrosmart kit » de Seikagaku Corporation arrivera en Europe. Il s'agit d'une technique chromogénique avec 3 facteurs recombinants différents au lieu du seul Facteur C recombinant. »

Plusieurs commentaires nous sont parvenus afin de compléter l'introduction.

Nous vous proposons de compléter comme suit :

Français

« L'essai des endotoxines bactériennes par la méthode du Facteur C recombinant (rFC) est destiné à la quantification des endotoxines produites par des bactéries Gram-négatives. Il s'agit d'une méthode fluorimétrique utilisant une version recombinante du Facteur C qui se trouve naturellement dans le limule (*Tachypleus tridendatus*, *Carcinoscorpius rotundicauda*). »

Anglais

« The test for bacterial endotoxins using recombinant Factor C (rFC) is carried out to quantify endotoxins from Gram-negative bacteria. It is a fluorometric method that employs a recombinant version of the Factor C protein, which is naturally found in the horseshoe crab (*Tachypleus tridendatus* or *Carcinoscorpius rotundicauda*). »

Les autres espèces de limule ne reflétant pas la réalité des réactifs disponibles, ils n'ont pas été retenus.

1. ÉQUIPEMENT

« Pour information, le chapitre 2.6.14 mentionne "Appareillage / Apparatus en anglais " et le chapitre 2.6.32 " équipement/ equipment en anglais ». Ne faudrait-il pas harmoniser les libellés ? »

Harmoniser les libellés entre les chapitres 2.6.32 et 2.6.14 en remplaçant « pyrogènes » par « endotoxines ». Dans l'introduction il est d'ailleurs noté : « L'essai est réalisé dans des conditions permettant d'éviter toute contamination par des endotoxines bactériennes ». Veuillez remplacer par « il doit être établi qu'il est exempt d'endotoxines détectables et n'interfère pas dans l'essai ».

Remarque concernant le chapitre 2.6. 14 : Pour information, la traduction française du 2.6.14 : « l'absence de contamination détectable par les endotoxines et l'absence d'interférence de ce matériel dans l'essai doit être établie » est à revoir par rapport à l'anglais « use apparatus to be free of detectable endotoxin and which does not interfere in the test »

2. RÉACTIFS

Compléter par : « Tous les réactifs, notamment le substrat fluorogène et le tampon doivent être exempts d'endotoxines détectables. »

Un peu plus bas est bien noté : « L'absence, dans les tampons, d'endotoxines détectables et de facteurs d'interférence doit être établie. »

Solutions de réactifs

Remplacez par : « Si nécessaire, préparez les réactifs suivant les instructions.. »

Un peu plus bas dans le texte est bien noté : « préparez une solution mère », Préparez les solutions à examiner en dissolvant ou en diluant

Version française uniquement : « corriger IU/mL par UI/mL »

Commentaires réalisés en Anglais :

Les commentaires reçus en anglais ont été transmis en anglais sur une plateforme dédiée. Lors de l'accès à cette plateforme, les commentaires des autres pays sont visibles et nous avons constaté qu'une demande d'un fabricant avait également été envoyée à l'Allemagne. Nous avons donc alerté sur ce point. Pour rappel, un fabricant français qui veut faire des commentaires doit passer par l'Autorité Nationale de Pharmacopée française. Il ne doit pas doubler ses envois.

« For information The French NPA has received the same letter/Comments from a manufacturer. We have reported the comments which have been retained by the French Pharmacopoeia Committee: Comité Français de Pharmacopée des produits biologiques et thérapies innovantes held on May the 17 th. Some comments have been reported in the French DRT in French and some other in the English DRT.

The only comment that has not been evaluated is the comments on 8-1 because of the first sentence not clear enough. »

7. FLUOROMETRIC QUANTITATIVE TECHNIQUE

« Several editorial proposition has been received by the french NPA from several manufacturers. We propose this version:

« [In this method](#), the fluorescence ([expressed as](#) relative fluorescence units; RFU) emitted by a suitable fluorescent peptide ([substrate](#)) after cleavage by endotoxin-activated [Factor C](#) [is measured. This method is used as an end-point test](#).

The end-point [fluorescent](#) test is based on the quantitative relationship between the endotoxin concentration and the fluorescence of the reagent mixture at the end of the incubation period, expressed as ΔRFU : »

8. PREPARATORY TESTING

« The french NPA has received this comment from a manufacturer (in english) »:

« The sentence is not clear – not sure if its truncated (?) »

« Could you give more precision on what do you mean on sensitivity»

« Then, we have observed that the french translation is not in conformity with the english sentence: « *Pour chaque lot de rFC ou d'étalon d'endotoxine, la sensibilité de l'instrument doit être ajustée conformément aux recommandations du fabricant du kit d'analyse.* »

Please reformulate the sentence and adapt the French translation to the English version. »

8-2. INTERFERING FACTORS

« English version only, the french version is correct: We propose to complete as follows: « As [Factor G](#) is absent from [RFC](#) test kits, false-positive [results due to](#) β -glucan activation [are not expected to occur](#). This must be taken into account when the [RFC methods are](#) compared to other bacterial endotoxin quantification methods. »»

Table 2.6.32.-1

Solution B

« Proposition to complete as follow: Solution B [\[Positive Product Control\]](#) »

Solution C (positive controls)

« For reminder, in the table 2.6.14-4, "positive controls" is at the end of the sentence. Specifying «[for elaboration of the standard curve](#)» will be more understandable. »

9. TEST

9-2. CALCULATION

«Proposal to modify as follows: «Calculate the endotoxin concentration of each replicate of solution A using the standard curve generated by the [positive control endotoxin standard](#) solution C »

Conclusions 2.6.32 :

Depuis le CFP, les commentaires ont tous été transmis à la DEQM.

Les présentations avec les données confidentielles présentées lors de ce comité et les nombreuses publications sur ce sujet donnent un avis plutôt favorable à cette nouvelle méthode de recherche d'endotoxine. Toutefois, avant de se prononcer sur le passage du statut de « méthode alternative » comme précisé actuellement dans le chapitre 5.1.10 à méthode « compendiale », c'est-à-dire équivalente au 2.6.14, il semble préférable d'attendre les résultats de l'étude collaborative initiée par la Pharmacopée Européenne ainsi que la traduction anglaise de l'étude collaborative japonaise. Le chapitre 2.6.14 est pour rappel harmonisé, donc il ne semble pas urgent à statuer. L'étude collaborative Européenne est également organisée pour permettre l'harmonisation internationale.

Les experts ont précisé qu'il serait intéressant de tester au moins un échantillon très positif.

- 2.6.8 Pyrogènes : Législation Allemande

L'Allemagne a modifié sa législation (courrier commun BFarm (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) et PEI (Paul-Ehrlich-Institut) du 8 Mars 2019) :

« Désormais il ne faut plus utiliser le test RPT (Rabbit Pyrogen Test /Test pyrogène sur lapin) si l'objectif poursuivi peut être atteint par d'autres méthodes ou procédures.

Ceci s'applique aussi bien aux lots destinés au marché européen qu'aux lots destinés à l'exportation et, par exemple, testés selon l'USP.

Comme alternative au test pyrogène sur lapin (Ph. Eur. 2.6.8.) des méthodes de pharmacopée validées tel que le Test d'Endotoxine Bactérienne (BET ; Ph. Eur. 2.6.14. ; Ph. Eur. 5.1.10.) et le Test d'Activation Monocytaire (MAT ; Ph. Eur. 2.6.30.) sont disponibles. Une conversion rapide à une méthode alternative devra être envisagée dans les plus brefs délais. Le bureau d'innovation du PEI accessible par email à l'adresse « innovation@pei.de » offre son expertise dans le cadre d'une consultation scientifique. »

Pour la mise sur le marché de lots dans l'UE, l'essai pyrogène pertinent pour la mise sur le marché doit être effectué dans l'Union européenne ; en conséquence, une conversion rapide à une méthode alternative devrait être envisagée. Dans le cas de produits destinés à l'exportation, il peut être nécessaire de transférer les essais vers des pays tiers si les méthodes alternatives MAT et BET ne sont pas acceptées conformément aux exigences qui y sont applicables. »

Pour information, le groupe 7 « antibiotiques » est en cours d'étude de la totalité des monographies mentionnant le test des pyrogènes (2.6.8). L'information de cette prise de décision allemande nous a été initialement transmise par notre expert du groupe 7.

- 5.1.10 Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes ; (Pha 31.2)

Ce point a été traité au niveau du point 2.1.8 Retour du Gp BET. S'y référer.

2.1.10 Danaparoïde sodique PA/PH/Exp. 6/T (18) 37 ANP

Absence de commentaires de la France

En Europe : Une seule spécialité (Orgaran) et un seul fabricant (ASPEN)

C'est un mélange de glycosaminoglycanes sulfatés produit à partir de muqueuse intestinale de porc comme l'héparine. Ses constituants majeurs sont le sulfate d'héparane, sulfate de chondroïtine et sulfate de dermatan essentiellement. C'est un produit hydrolysé ayant essentiellement une activité anti Xa et une plus faible activité anti IIa et qui n'est donc pas considérée comme une Héparine de basse masse moléculaire.

La monographie avait déjà été publiée en 2012 au Pha 24.2 mais les révisions proposées n'ont pas été publiées. Il s'agit ici encore d'une étape intermédiaire.

Les modifications :

- Simplification de la **structure chimique** parent : il est précisé :
Famille du sulfate de chondroïtine et du sulfate de dermatan
Famille du sulfate d'héparan
- L'**activité anti Xa** a été élargie : 11 à 19 unités anti Xa
- **Activité anti IIa** : mesure en cinétique (au lieu d'en point final) à des températures précises. Il est précisé la conservation de la thrombine dans la glace jusqu'à l'emploi.
- **Dosage des protéines** : par la méthode de Lowry, le *pH* de 10,0-10,5 doit être obtenu au niveau du mélange réactionnel,

Une nouvelle méthode en RMN est en cours d'étude pour le dosage du sulfate de chondroïtine et le sulfate de dermatan. Une autre mise en enquête publique sera organisée (autre Pharmeuropa).

2- Questions diverses

- Dossiers Pha 31.2 : rappel

Les dossiers étudiés ce jour sont à l'ODJ du Parmeuropa **31.1**. Le Parmeuropa **31.2** est disponible sur le site internet Parmeuropa et nous attirons l'attention des membres et parties prenantes sur l'accès possible aux textes mis en enquête publique jusque fin juin 2019. Les commentaires sont à nous transmettre (Autorité Nationale de Pharmacopée).

- Aluminium : limites utilisées dans les monographies vaccins et allergènes

Le sujet « Aluminium » est un sujet d'actualité.

La pharmacopée Européenne précise dans sa monographie générale 0153 « vaccins pour usage humain » une norme de **1,25 mg** par dose comme limite acceptable mais d'autres chiffres sont retrouvés à la Pharmacopée américaine (USP) et les Académies de Médecine et de Pharmacie, en France avancent plutôt un chiffre de **0,85 mg/dose**. Pour les allergènes la limite retrouvée est celle de **1,25 mg**.

La question posée concerne l'opportunité de revoir ces limites qui ne reflètent pas totalement l'état actuel des vaccins en France qui ont des teneurs en dessous de **0,7mg /dose**.

Il est rapporté l'existence d'un document américain **CFR 610 15** qui mentionne un certain nombre de spécifications dont celle de **0,85 mg/dose** mais aussi **1,25 mg/dose** si les données démontrent que la concentration en Al utilisée est sécurisée et nécessaire pour produire l'effet attendu. Cette approche pourrait être proposée. Le texte de l'USP mentionne :

The amount of aluminum in the recommended individual dose of a biological product shall not exceed:

(1) 0.85 milligrams if determined by assay;

(2) 1.14 milligrams if determined by calculation on the basis of the amount of aluminum compound added;
or

(3) 1.25 milligrams determined by assay provided that data demonstrating that the amount of aluminum used is safe and necessary to produce the intended effect are submitted to and approved by the Director, Center for Biologics Evaluation and Research or the Director, Center for Drug Evaluation and Research

Si on considère un essai et ses bornes de 80 120% de la cible, 0,85 mg/dose comme limite haute pourrait parfois être difficile à satisfaire.

Le tableau «Teneur en adjuvants dans les vaccins commercialisés en France » publié dans le rapport du HCSP du 11 juillet 2013 (en accès libre sur internet) liste les teneurs des différents vaccins en 2013. Le plus adjuvé à 1mg/dose n'est plus commercialisé.

Pour certains allergènes une adsorption totale peut nécessiter une quantité plus importante d'aluminium justifiant le 1,25 mg/dose. Ce pourrait être le cas de certains vaccins également.

Il est évoqué la nécessité de faire une enquête exhaustive auprès des fabricants sur les teneurs en vigueur.

- Mise en application du 5.1.3 efficacité de la conservation antimicrobienne et substances huileuses: sollicitation sur une demande de révision demandée par 'un industriel

Selon les experts, le **chapitre 5.1.3**, en dehors de ce sujet particulier, **nécessite d'être révisé**. Il n'est pas du tout harmonisé avec l'USP <51>, avec les vaccins humains et certaines spécifications, avec l'OMS.

Le dossier technique de demande de révision n'a pas été diffusé au sein du CFP mais uniquement à 2 experts français du groupes 1 (Microbiologie) de la Ph Eur ici présents.

A ce jour le groupe 1 de la Pharmacopée Européenne a reçu ce document confidentiel et le secrétaire du groupe 1 doit avoir transmis ce dossier aux membres de son groupe. Le groupe 1 malheureusement n'a pas défini de prochaines dates de réunion car des départs entraînent une perturbation dans l'organisation

La demande de révision s'appuie sur un cas pratique rencontré avec un produit huileux multidose, injectable, stérile à usage vétérinaire, pour lequel il y a des difficultés de conformité au chapitre 5.1.3. Son aw est annoncé à 0,21.

L'USP définit un produit aqueux si son activité en eau « aw » est > 0,6 et la monographie 1120 de l'USP montre qu'il faut au minimum un aw de 0,9 pour qu'un germe puisse pousser (tableau détaillant les germes et le aw correspondant). Ceci est confirmé en séance par un expert. En dessous d'un aw de 0,6 ni levure, ni moisissure, ni bactérie ne pousse. Cette donnée d'aw est largement publiée et l'ajout à la Ph Eur pourrait être intéressant.

Nous allons attendre le retour du groupe 1 sur ce dossier. Le produit devant être stérile, un contrôle de la stérilité tout au long de la vie du produit peut être une solution en attendant des éclaircissements.

Selon un expert, la norme « pouvoir conservateur » en cosmétique serait intéressante à étudier et à s'inspirer pour réviser le chapitre.

Ce sujet sera suivi.

En dehors du cas particulier évoqué, une demande de révision par l'ANP française pourrait être envisagée.

- **Bactériophage**

Il s'agit d'un sujet d'actualité.

Pour votre information, un CSST « Phagothérapie » s'est tenu le 21 mars 2019. Le Compte rendu est disponible depuis cette semaine sur le site internet de l'ANSM.

Le point IIIb : [Présentation du dispositif de mise à disposition de bactériophages à l'Hôpital militaire de la Reine Astrid \(Bruxelles\) en Belgique, Jean-Paul Pirnay](#), est intéressant du point de vue Pharmacopée.

Il fait état d'une monographie générale sur les bactériophages (Belge) montrée en séance et disponible sur internet. L'équipe de la pharmacopée est actuellement en train d'enquêter sur le statut de cette monographie et la pharmacopée belge a été contactée.

L'article ci-dessous est explicatif de la monographie « PHAGE ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS » disponible sur internet.

Viruses 2018 : « The Magistral Phage »

Jean-Paul Pirnay Gilbert Verbeken, Pieter-Jan Ceysens, Isabelle Huys, Daniel De Vos, Charlotte Ameloot and Alan Fauconnier

Dans le cas où une notification de l'Autorité Nationale de Pharmacopée belge (ANP) serait soumise à la Pharmacopée Européenne, ce qui est la procédure « Pharmacopée », l'ANP française serait favorable à un travail sur ce sujet.

Dans le compte rendu du CSST est notamment écrit :

« Une attention particulière a été portée sur l'évaluation de la qualité pharmaceutique des préparations de bactériophages en tant que prérequis indispensable à leur administration ».

- **Chapitre 5.1.6 : Brochure validation de méthode : sollicitation**

Vous trouverez annexé au CR la brochure en accès libre le site de l'EDQM.

Pour rappel, les 3 exemples actuellement proposés sont :

1. Example of a validation protocol for a rapid sterility test
2. Example of a validation protocol for an alternative quantitative method (enumeration of micro-organisms)
3. Example of a validation protocol for a molecular based microbial identification method

Nous sollicitons les membres du CFP pour nous faire part de nouvelles méthodes mises en application dans vos laboratoires afin de les porter à la Pharmacopée Européenne.

– **FIN de séance: 17h30** –

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


Tô-Quynh GANDOLPHE