

Numéro unique de document : CP042015043
Date document : 27 octobre 2015
Direction : Direction des Contrôles
Pôle : Standardisation Pharmacopée Normalisation
Personne en charge : Frédérique Barbosa

Comité Français de la Pharmacopée « Produits Biologiques et Thérapies Innovantes » – N°6

CP04 Séance du 6 Octobre 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- DUPRÉ	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Stéphanie	BUCHER	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 DARMON	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie	DUBOIS	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dominique	FACCENDA	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emma	FOURNIALS	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline	GUIGUE	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie	GUYOMARD- DEVANLAY	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jacques	LECHENET	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Virginie	LEDUC	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline	LORTEAU	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laurent	MALLET	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle	MARTINACHE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine	MICHALSKI	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christine	MIRAS	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christopher	PAYAN	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"/>
Benoit	RAMOND	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie	UHLRICH	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Murielle	ANDRE	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie- Christine	ANNEQUIN	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Agnès	BERTOCCHI	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
Guillaume	BELIARD	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Frédérique	BARBOSA	Représentant de l'Ansm Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrice	CHAGNAUD	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Natacha	CHARLIER- BRET	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Xavier	CHENIVESSE	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Yves	CORTEZ	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie	DELESALLE	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laure	DELIGNIVILLE	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie- Thérèse	DUFFOUR	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Gérard	HUYGHE	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphanie	JAMBON	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jehanara	KORIMBOCUS	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jérôme	LAPORTE	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine	LEFEBVRE	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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Karine	MEUNIER	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie	MORGEAUX	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Joséphine	ORIORL	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wahiba	OUALIKENE	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Claude	OURLIN	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Béatrice	PANTERNE	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christian	PITOT-BELIN	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michèle	PLANA	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonia	PRIEUR	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie	RIDOUX	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Séance du 6 Octobre 2015 de 10h00 -17h30 en salle A013

Ordre du Jour	
10 h00	Début de la séance.
1	Introduction
1.1	Adoption du compte rendu du CFP « Produits biologiques et thérapies innovantes » n°5 du 19 Juin 2015 CP042015033
2	Dossiers à examiner en séance / Groupe 1 Pha 27.3
	Gestion des conflits d'intérêts
2.1	Révision - Indicateurs biologiques de stérilisation et préparations microbiennes apparentées utilisés pour la fabrication de produits stériles – Indicateurs de dépyrogénéisation (5.1.2.) PA/PH/Exp. 1/T (10) 4 ANP 2R
3	Programme de travail
3.1	Groupe 15V
3.2	Groupe 1
3.3	Groupe 6
3.4	Groupe 15
3.5	Groupe P4Bio
3.6	Groupe MAB
3.7	Groupe ALG
4	Dossiers à examiner en séance / Groupe 15 Pha 27.3
4.1	Révision - Vaccin poliomyélitique oral (0215) PA/PH/Exp. 15/T (14) 24 ANP
5	Dossiers à examiner en séance/ Groupe CTP Pha 27.3
5.1	Révision - Contrôle microbiologique des préparations cellulaires (2.6.27.) PA/PH/Exp. CTP/T (11) 4 ANP 3R
17h30	Fin de la séance

La séance est ouverte à 10H45.

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».

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.

1 – Introduction

1.1 Adoption du compte-rendu du CFP « Produits biologiques et thérapies innovantes » n°5 du 19 juin 2015 CP042015033

Le compte rendu de la réunion n°5 du CFP «Produits Biologiques et Thérapies Innovantes» du 19 Juin 2015 est validé.

La secrétaire de séance informe les participants de la date du prochain CFP.

Lundi 18 janvier 2016 13H30-17H30

Déclaration des conflits d'intérêts par rapport aux points à l'ordre du jour - Chapitres généraux -	
Vaccin poliomyélitique oral (0215)	Madame ULHRICH
Vaccin poliomyélitique oral (0215)	Monsieur MALLET

2 – Dossiers à examiner en séance/ Groupe 1 Pha 27.3

2.1 Indicateurs biologiques de stérilisation et préparations microbiennes apparentées utilisés pour la fabrication de produits stériles – Indicateurs de dépyrogénéisation (5.1.2.) PA/PH/Exp. 1/T (10) 4 ANP 2R

Ce chapitre est mis en enquête publique pour la deuxième fois. La première mise en enquête publique a eu lieu en janvier 2012 dans le cadre du pharmeuropa 24.1. Le texte a été refondu dans sa totalité.

La législation sur les indicateurs biologiques de stérilisation a changé récemment. Conformément au JORF du 16 janvier 2015, ce ne sont plus des dispositifs médicaux donc il n'y a plus de marquage CE obligatoire comme cela l'était dans le cadre des dispositifs médicaux.

Ces indicateurs servent à évaluer l'efficacité d'un procédé de stérilisation et ce chapitre a pour champs d'applications la stérilisation des médicaments et non des dispositifs médicaux.

► Terminologie « Stérilisation réduite »

- Page 1 lignes 16-17/ Note au chapitre général

Le terme « réduite » concerne essentiellement l'application d'un temps de contact réduit (demi-cycle, quart de cycle) et non de modification de température (ou rarement). En conséquence pour éviter des mécompréhensions, il sera proposé de compléter par « stérilisation réduite (demi-cycle par exemple) ».

- Page 2 lignes 21-23

« *La validité du procédé de stérilisation et des indicateurs biologiques peut être établie par application de conditions de stérilisation réduites. On démontre alors qu'une faible proportion des microorganismes contenus dans l'indicateur biologique a survécu.* »

La mention qu'une faible proportion des microorganismes a survécu n'est pas correcte. Les normes de stérilisation n'autorisent aucun survivant dans un indicateur biologique même sous conditions dites réduites. En pratique, on exerce un temps de contact réduit (la moitié du temps par exemple) et on montre la réduction logarithmique de 6 logs. Ainsi, lors du cycle normal de stérilisation dont le temps est le double du précédent, il y aura surextermination et réduction de 12 logs.

Une proposition de modification de la phrase comme suit est faite :

« La validité du procédé de stérilisation peut être établie par l'application de conditions de stérilisation réduites dites « demi cycle ». ~~On démontre alors qu'une faible proportion des microorganismes contenus dans l'indicateur biologique a survécu. On démontre une inactivation totale de 10⁶ spores d'indicateurs biologiques à un demi-cycle d'exposition. Lorsque le temps d'exposition est doublé, une SLR (réduction logarithmique de spores) de 12 est obtenue.~~ »

► **Indicateurs biologiques et « contrôle de routine » / Page 1 lignes 14-15**

Il est écrit que les indicateurs biologiques ne sont pas destinés aux contrôles de routine. Or, Ceci n'est pas vrai pour l'oxyde éthylène et autres gaz. Les indicateurs sont dans ces derniers cas utilisés pour libérer la charge de stérilisation. (Voir norme NF EN ISO 11135-1 et 11135-2) et sont indispensables. De plus les Bonnes Pratiques de Fabrication, point 107, le précise également avec la phrase suivante « Chaque cycle de stérilisation doit être surveillé au moyen d'indicateurs biologiques appropriés, utilisés en nombre convenable et répartis à travers la charge. L'information ainsi obtenue doit faire partie du dossier de lot. »

Il semble important de souligner que les Indicateurs biologiques sont destinés à être utilisés pour la validation des procédés de stérilisation et dans certains cas au contrôle de routine.

Ce commentaire est important car permet aux inspectorats de pouvoir exiger ces indicateurs notamment pour la stérilisation par l'oxyde éthylène.

► **« Résistance de l'indicateur » / Page 2 lignes 16-18**

Traduction à revoir. Proposition de reformulation de la phrase comme suit : « Les indicateurs biologiques sont des systèmes d'essai contenant des microorganismes viables (généralement des spores bactériennes), conçus pour mettre à l'épreuve un procédé de stérilisation donné en présentant une résistance définie et ainsi en vérifier l'efficacité »

► **« Indicateurs biologiques à façon » / Page 2 lignes 27-30**

Ces indicateurs biologiques à façon sont des articles ou produitsensemencés avec une suspension de spore standardisée d'un microorganisme d'essai approprié. Une discussion a porté sur cette appellation « à façon » plutôt que de parler « d'inoculation directe en surface ou en profondeur de suspension d'organismes d'essai ».

Ce terme du point de vue normatif (Normes NF EN ISO de stérilisation) n'est pas utilisé.

Il est cependant décidé de garder cette terminologie qui est d'ailleurs employée dans la littérature sur les indicateurs biologiques. Ces indicateurs «à façon » peuvent être préparés en interne ou en externe. Il est souligné toutefois une difficulté technique puisqu'il faut déterminer la valeur de la résistance D qui nécessite un appareillage particulier (résistomètre Bier Vessel).

► **« Indicateur endotoxinique » ou « endotoxine » / Page 2 ligne 37 :**

Proposition de remplacer « indicateur endotoxinique » par « endotoxine », conformément à la version anglaise du texte.

► **Page 4, paragraphe 2-1-3.** Remplacer « suspension de spores caractérisées » par « suspension de spores standardisée »

► **Exigences de qualité applicable aux indicateurs biologiques / Page 4 2-2 ligne 31**

Dans la version précédente du chapitre, les exigences relevant des utilisateurs et des fournisseurs d'indicateurs biologiques étaient précisées. Dans cette nouvelle version une liste des points à regarder est présentée sans préciser les obligations de chacun.

Qu'est-il sous-entendu par : « l'utilisateur doit disposer des informations suivantes ». Ce doit être plus précis.

Il serait important de demander aux inspectorats européens ce qu'ils en pensent. Notamment sur le contrôle de l'inoculum et de la valeur D comme indiqué ci-dessous.

- Dénombrement et valeur D : S'assurer de ce qui est annoncé dans le certificat

Il ressort qu'il est nécessaire de vérifier l'inoculum sur chaque lot d'indicateurs en pratiquant un dénombrement ainsi que de vérifier la valeur « D ». Il est à noter que les conditions de transport et de stockage peuvent influencer la stabilité des indicateurs et qu'il n'est pas possible d'évaluer l'efficacité d'un procédé de stérilisation sans avoir l'assurance que l'indicateur biologique que l'on va utiliser a toutes les qualités requises notamment l'inoculum d'au moins 10⁶.

Ce point fait partie des BPF et est peut être mentionné dans le PICS (Pharmaceutical inspection Cooperation schème).

► « Indicateurs biologiques autonomes » / Page 4 lignes 1-12

En premier lieu, il apparaît que l'inspection ANSM n'est pas favorable aux **Indicateurs biologiques autonomes** dans le cadre de validation de procédé de stérilisation. Ils peuvent être utilisés comme outil complémentaire lors de contrôle de routine uniquement.

Ce point sera transmis à la Ph Eur et la nécessité de demander l'avis aux inspectorats européens (EMA) sera évoquée.

Le paragraphe oublie de mentionner les points négatifs de ce type d'indicateur et ceci n'est pas acceptable.

- relargage à retardement possible du gaz après adsorption sur le dispositif.

- incubation de **48 heures** préconisées alors que les textes réglementaires et normes précisent **7 jours**.

Techniquement, les 7 jours ne sont pas possible à suivre car les bandelettes au sein de l'indicateur se dessèchent compte tenu de la très faible quantité de milieu de culture.

► **Pureté / Page 5 ligne 22**

Il sera demandé de retirer « dépassant les limites acceptables » considérant qu'un indicateur biologique ne doit pas être contaminé.

« L'examen des microorganismes cultivés sur un milieu approprié et dans des conditions d'incubation adéquates ne fait pas apparaître de contamination ~~dépassant les limites acceptables~~ »

► **Stérilisation par l'oxyde Ethylène / Pages 8, lignes 12-17**

La stérilisation par l'oxyde éthylène est un mode de stérilisation particulier pour lequel il n'est pas envisageable de proposer un type de cycles standards. Il est donc risqué de mettre des exemples de cycles, cela pouvant inciter certains à penser à ce que ces exemples soient des cycles « optimaux » alors que le choix du cycle dépend de la nature du produit à stériliser, sa charge et sa capacité d'adsorption et de relargage de l'oxyde éthylène.

► **Le formaldéhyde / Page 8, point 4-1-2 autres procédés**

Le formaldéhyde est peu utilisé voire interdit en France pour certaines utilisations (médecine du travail). Est-il autorisé dans d'autres pays européens ?

► **Stérilisation par irradiation / Page 8, point 5.**

- ligne 25 erreur de traduction : « sauf avis contraire » à la place de « sauf approbation »

- lignes 24-26 compte tenu que « biocharge » et « tests de stérilité » sont réalisés dans tous les cas puisque cela est précisé dans les BPF, il n'est pas utile de le préciser dans la phrase.

Proposition de modifier la phrase comme suit : Sauf approbation par avis contraire de l'autorité compétente, l'emploi d'indicateurs biologiques n'est en général pas considéré comme nécessaire pour la validation de la dose stérilisante pour la stérilisation par irradiation, qui s'effectue plutôt par dosimétrie combinée à la détermination de la biocharge et de test de stérilité.

- lignes 27-29 proposition de modifier la phrase comme suit

« L'emploi d'indicateurs biologiques peut toutefois être requis dans le cas, par exemple, de la stérilisation par irradiation de préparations tissulaires ou cellulaires ~~ou d'autres produits susceptibles de constituer une protection pour les spores ou autre cas particulier~~ »

Pour information, les os ou têtes fémorales sont irradiées (os viro inactivé).

- lignes 38-41.

Pour l'irradiation, il n'existe pas de cycle de stérilisation réduit étant donné qu'on administre une dose stérilisante de 25 kilograys et qu'en dessous de 25 k gray, les indicateurs ne marchent pas. Il sera demandé de retirer la phrase.

- ligne 35, il est fait état de l'utilisation de spores de *Bacillus pumilus* ou d'autres souches présentant des performances au moins équivalentes. Il sera demandé de retirer cette fin de phrase car il est déjà convenu que *Bacillus pumilus* n'est pas optimal donc préconiser une souche au moins équivalente d'une souche non optimale n'est pas rationnel.

La nécessité de demander l'avis aux inspectorats européens (EMA) sur ce type d'indicateurs sera évoquée.

Ce paragraphe n'existait pas dans la version proposée lors de la première mise en enquête publique

3– Programme de travail

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

3.1 Groupe 15V (Vaccins vétérinaires)

Différentes monographies ont été étudiées.

- **Vaccin vivant de l'anémie infectieuse du poulet** : finalisation de ce nouveau texte

- **Vaccin inactivé de la borréliose du chien** : compte-tenu de l'impossibilité de finaliser ce texte dans un délai raisonnable, il a été proposé de suspendre l'élaboration de cette monographie. En effet, la description de l'essai d'immunogénicité pose problème. Il s'agit d'un essai avec épreuve virulente sur espèce cible qui nécessite l'utilisation de tiques infectées ; cela pose un problème de standardisation de l'épreuve.

Vaccins viraux aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de semence 2.6.24 et

Vaccins viraux aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de produit final 2.6. 25 :

Une révision de ces chapitres généraux est en cours. Pour mener à bien ce travail de révision, trois sous-groupes ont été créés. Afin de réduire le temps nécessaire pour réviser ces textes, il a été proposé que ces sous-groupes travaillent par le biais de téléconférences entre deux réunions du groupe 15V. Ce travail s'effectue en parallèle d'une révision d'une ligne directrice du groupe de l'EMA en charge des vaccins vétérinaires et dans un contexte d'harmonisation internationale.

Vaccins clostridiens : le travail se poursuit en vue d'essayer de remplacer des tests réalisés sur animaux par des tests in vitro (essais d'immunogénicité et d'activité).

3.2 Groupe 1 (Microbiologie)

Les 2 experts n'ont pas pu assister à cette session et nous n'avons pas encore reçu de compte rendu.

Le travail du groupe a porté sur l'analyse d'une partie des commentaires sur les chapitres suivants:

- **Chapitre 5.1.6** : Méthodes rapides en microbiologie: 60 pages de commentaires

- **Chapitre 5.1.1** : Méthodes de préparations de produits stériles (5.1.1): 62 pages de commentaires

Il a été toutefois décidé d'attendre l'analyse du chapitre 5.1.2 indicateurs biologique de stérilisation compte tenu du lien existant entre les deux chapitres.

Le prochain groupe de janvier 2016 aura également à l'ordre de jour l'analyse des commentaires du **chapitre 5.1.11** Détermination de l'activité bactéricide et fongicide (des médicaments à visée antiseptique).

3.3 Groupe 6 (Produits biologiques)

Les discussions ont portées sur :

► **Nouvelles monographies** :

- Octréotide : Des discussions sont en cours sur le test des substances apparentées et notamment pour les critères de validité de la méthode. L'achat d'impuretés comme référence de conformité de la méthode

est à l'étude. Les tests et les discussions devraient avoir lieu au sein d'un sous-groupe sur les peptides synthétiques mais le projet est en attente d'un rapporteur.

- Filgrastim produit fini : Des essais sont en cours sur différents bio similaires.

► **Monographies en révision :**

- Insuline glargine : des essais ont été réalisés pour le choix de méthodes d'évaluation des impuretés de masses moléculaires plus hautes que l'insuline.

- Aprotinine : Comparaison de différentes méthodes proposées pour la détection des impuretés. Il est nécessaire de contacter le fabricant pour obtenir des échantillons.

-Somatostatine : les impuretés B et C co-éluent, il est accepté d'avoir une référence avec une seule des impuretés.

3.4 Groupe 15 (Vaccins humains)

Les sujets mis à l'ordre du jour du groupe 15 étaient les suivants :

- **Chapitre 2.6.16** : Essai des agents étrangers dans les vaccins viraux pour usage humain

Le draft proposé par la délégation française du groupe 15 a été revu et ce sujet devrait être au programme du pharmeuropa 28.2

- **Chapitre 2.6.35 (nouveau chapitre)** : Méthodes pour la détection d'ADN résiduel

Le draft finalisé cet été et proposé par la délégation française du groupe 15 a été revu et ce sujet devrait être au programme du pharmeuropa 28.2. Auparavant un passage dans tous les groupes impactés par ce sujet est nécessaire : 6, P4 Bio, MAB, 15V, 6B

- **Chapitre 5.2.14 (nouveau chapitre)** : Méthodes de substitution in vivo in vitro dans le cadre du contrôle des vaccins. Circulation de ce chapitre au sein du groupe 15V et au niveau du BWP à l'EMA.

- **Vaccins coquelucheux** : Remplacement du test in vivo de sensibilisation à l'histamine par un test in vitro.

Passage en Commission Européenne de Pharmacopée 153 de Novembre 2015 pour adoption :

- **Chapitre 2.7.35 (nouveau chapitre)** Immunonéphélométrie pour le dosage des composants de vaccins

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

- **Monographie 0153** Vaccins pour usage humain

3.5 Groupe P4Bio

-**Tériparatide (2829)** : devrait être mis en enquête publique au Pharmeuropa 27-1. La demande principale était l'application de cette monographie au Tériparatide produit par synthèse chimique. Après discussion il a été décidé que la monographie ne couvrirait que le Tériparatide produit par ADN recombinant, puisqu'il n'existe pas encore de Tériparatide synthétique sur le marché. D'autres points plus discutés portaient sur des questions techniques (mode de préparation de la phase mobile utilisée pour la SEC recherchant les impuretés de haut poids moléculaire ; identification des pics : nombre d'injections à effectuer ...). Il est proposé de déplacer les tests acétate et chlorure vers la partie production (sans mention de limite) puisque leur taux dépend de la méthode de production. La monographie modifiée sera présentée pour adoption à la 153^{ème} réunion de la Commission de la Pharmacopée européenne (novembre 2015).

-**Pegfilgrastim (2889)** : Le produit utilisé pour la PEGylation ainsi que le processus de PEGylation devront répondre à des critères de qualité.

Il est proposé que soit utilisée une référence pegfilgrastim CRS de titre connu, pour le calcul du taux de protéines. Dans les tests de pureté, la résolution sera remplacée par le rapport pic sur vallée. La valeur sera basée sur les essais effectués par 3 laboratoires ayant participé à la vérification d'une technique de chromatographie d'exclusion. Après discussions, une nouvelle version tenant compte des remarques sera proposée.

-**Etanercept** :

Ont été discutés : la structure (avec indication des sites de N et O glycosylation), la cartographie peptidique en comparaison avec la référence, le test de détermination de l'acide sialique, et l'usage

d'une référence Etanercept CRS, pour évaluer l'activité et le taux de protéines. Une version amendée sera élaborée et proposée pour finalisation avant publication dans le Pharmeducation.

-Human coagulation Facteur IX : Les vérifications de techniques et les méthodes décrites ont été jugées satisfaisantes. La monographie sera présentée dans le prochain Pharmeducation 28.1 début 2016.

3.6 Groupe MAB (Anticorps monoclonaux)

Le groupe travaille à l'élaboration de la première monographie spécifique concernant un anticorps monoclonal, l'infliximab. Il s'agit du premier anticorps monoclonal pour lequel des biosimilaires ont été approuvés. Une phase de tests va être mise en place.

3.7 Groupe ALG (Allergènes)

Les 5 monographies spécifiques (pollens, acariens, moisissures, phanères, venins d'hyménoptères pour produits allergènes) et la monographie générale (produits allergènes) mises en enquête au Pharmeducation 26.3 étaient à l'ordre du jour.

- La plupart des commentaires français ont été acceptés.

- Il a été décidé que la notion de groupes homologues ne pouvait être prise en compte dans les monographies.

- Il a été clarifié que tous les tests présents dans le paragraphe « Reproductibilité de lots à lots » devaient être faits sur tous les lots.

- Certaines demandes importantes de la France ont occasionné de grosses discussions. C'est le cas du contrôle microbiologique. Suite aux discussions, il est proposé d'ajouter le test dans le paragraphe reproductibilité de lot à lot, ce qui laisse la possibilité de faire le test sur tous les lots lorsque cela est nécessaire. Cette mesure est prise uniquement pour les pollens.

- Pour les pollens, les limites du test « Éléments étrangers » ont été portés à 10% au lieu de 5%, pour être plus près de la réalité et sur la base des résultats de lots fournis par un fabricant.

Lors de la réunion, K. H. Buchheit, chef du service de la standardisation biologique à l'EDQM, a fait le point sur l'état d'avancement des référentiels Bet v1 et Phlp5. Les références ont été validées, elles sont disponibles et calibrées en µg/ml.

La notion de pureté ayant été introduite dans le paragraphe production de la monographie venin d'hyménoptères, il est apparu nécessaire de mettre en place un test de pureté (éléments étrangers) dans le paragraphe Essais.

Pour les moisissures, le groupe n'a pas accepté la suppression du genre Candida demandée par la France, il existerait encore des fabricants d'extraits utilisant ce genre. Des modifications ont été faites pour introduire les levures dans cette monographie.

La demande de la délégation française, concernant l'ajout d'une recherche de moisissures étrangères par des tests de pureté à différentes étapes du procédé de production, n'a pas été acceptée. La phrase actuelle « des mesures appropriées sont prises pour éviter la contamination par des moisissures étrangères » a été jugée suffisante en production et couvre d'éventuels tests cités dans la rubrique essais. Toutes ces monographies seront présentées à la Commission Européenne de Pharmacopée en novembre 2015.

4 – Dossiers à examiner en séance / Groupe 15 Pha 27.3

4.1 Vaccin poliomyélitique oral (0215)

PA/PH/Exp. 15/T (14) 24 ANP

Aucun commentaire reçu pour cette monographie.

La demande de révision de la monographie **Vaccin poliomyélitique oral (0215)** et du chapitre **Essai de neurovirulence du vaccin poliomyélitique oral (2.6.19)** a été proposée en Commission Européenne de Pharmacopée de novembre 2014. Cette demande a été réalisée dans le but d'harmoniser la réglementation Européenne avec la réglementation de l'OMS.

Depuis, il a été décidé de supprimer le chapitre 2.6.19 qui décrivait le test de neurovirulence sur singe compte tenu que les procédures techniques des tests *in vivo* sur singes et souris transgéniques sont très détaillées au niveau des documents OMS et qu'il n'y avait pas utilité à être redondant.

Le test de biologie moléculaire: MAPREC (Mutant Analysis by Polymerase Chain Reaction and Restriction enzyme cleavage) est un point important rajouté dans la révision.

5.1 Contrôle microbiologique des préparations cellulaires (2.6.27.)

PA/PH/Exp. CTP/T (11) 4 ANP 3R

Ce chapitre est mis en enquête publique pour la deuxième fois. La première mise en enquête publique a eu lieu en octobre 2013 dans le cadre du Pharmeuropa 25.4 et a fait l'objet d'un passage au CFP des produits biologiques et thérapies innovantes du 19 janvier 2014 (compte rendu disponible sur le site internet de l'ANSM.)

De nouveau, une cinquantaine de commentaires nous est parvenu et cela malgré une simplification du chapitre et des options de températures d'incubation permettant une facilité de mise en application selon les pays. L'option 2 de 35-37 °C est celle qui sera la plus utilisée en France.

Ci-dessous sont mentionnés les commentaires les plus importants débattus en séance.

- Titre du chapitre

Le chapitre 2.6.27 a toujours eu pour titre « **Contrôle microbiologique des produits cellulaires** ». A noter que ce libellé ne posait pas de problèmes.

Lors des deux mises en enquête publique une discussion a porté sur le titre dont la proposition est pour cette nouvelle version : « **Examen microbiologique des préparations cellulaires** ».

Plusieurs problématiques sont soulevées par cette traduction qui n'est pas acceptable en France:

- 1) Le terme « **préparations cellulaires** » est très à risque de confusion en France avec le terme « **préparations de thérapie cellulaire** » soumises à une réglementation dédiée (directive tissus et cellules 2004/23/CE et nécessité d'obtention d'une autorisation française de « procédés de préparation et de conservation »)
- 2) Le terme « **Examen** » est plutôt utilisé dans le cadre des prélèvements en microbiologie médicale.
- 3) Le terme « **microbiologique** » n'est pas correct car ce chapitre traite des contrôles bactériologiques et fongiques et non des contrôles virologiques qui en sont exclus.

La proposition qui sera reportée à la Pharmacopée Européenne est :

- Maintenir « Contrôle » à la place de « Examen »

Il est décidé de proposer de maintenir « examination » en anglais mais que cela soit traduit impérativement pour la version française par « Contrôle » (sans dérogation possible du traducteur).

- Faire rajouter une phrase mentionnant que le diagnostic virologique est exclu du chapitre et qu'il est sous-entendu par « microbiologique », les termes « bactériologique et fongique »

- Maintenir « produits cellulaires » et non « préparation cellulaire » et proposer pour l'anglais « cell based products ».

Il apparait important d'insister sur ces points qui ne sont pas qu'éditorial mais ont une incidence réglementaire.

- Référence au chapitre 2.6.1 :

Le chapitre 2.6.27 fait référence à plusieurs reprises au chapitre 2.6.1. Il est rappelé que ce chapitre 2.6.1 n'a pas été élaboré à l'origine pour les tissus et les cellules mais pour les solutions injectables. Il y a une ambiguïté dans ce chapitre qui peut faire considérer que le 2.6.27 est une alternative au 2.6.1. Or ce n'est pas le cas, il est utilisable en première intention et peut être plus performant que le 2.6.1 pour ce type de produits. Il est à noter qu'aucune information n'est donnée sur les produits cellulaires dans le chapitre 2.6.1 ni dans le texte, ni dans les tableaux 2.6.1.1 et 2.6.1.2.

Ce chapitre **2.6.27** est un chapitre général technique à part entière comme n'importe quel autre chapitre général de la Pharmacopée Européenne dont le 2.6.1. C'est l'opérateur qui, par rapport à son analyse de risque et selon les possibilités techniques réalisables pour le produit cellulaire dont il a la charge, argumentera son choix et choisira en conséquence de suivre le chapitre « 2.6.27 » ou le chapitre « 2.6.1 ». Cette décision lui appartient. En conséquence le 2.6.1 ne doit pas être mentionné ici de cette façon.

La proposition qui sera reportée à la Pharmacopée Européenne est de libeller comme suit :
« Ce chapitre général propose une série d'approche du contrôle microbiologique particulièrement adaptée aux produits cellulaires, différente de celle décrite dans le chapitre 2.6.1. »

- Terme « matrice » ou « composant »

Pour plus de clarté et pour enlever le risque de confusion du mot « matrice », corriger comme suit :
« Des contaminants microbiens peuvent résider-se trouver à la surface ou, à l'intérieur des cellules ou d'autres ~~matrices-composants~~ du produit cellulaire.

- Expression « Négatif à date »

Décision de garder ce terme générique car c'est une expression usuelle.

- Essai de fertilité du milieu de culture

Cette partie du chapitre décrit les modalités permettant de contrôler la fertilité du milieu de culture. Dans cette nouvelle version il n'est plus détaillé comme dans la précédente « *par le producteur du milieu et/ou l'utilisateur* ». Le producteur du milieu de culture fait des contrôles (modalités pour le marquage CE et plus) et à l'utilisateur, après analyse de risque, de prendre sa décision sur l'utilité ou non de compléter ces contrôles microbiologiques.

Cette non précision n'est pas ressentie comme de la souplesse par les opérateurs car l'absence de précision entraîne l'obligation de se conformer aux « bonnes pratiques de fabrication » qui elles obligent de réaliser l'essai de fertilité.

Une argumentation bien menée faite aux inspecteurs ne devrait toutefois pas entraîner de contraintes supplémentaires.

Les laboratoires de microbiologie hospitaliers n'ont pas de soucis car des milieux pour hémocultures « positifs » sont fréquents, preuve de la bonne fertilité. La demande de réaliser cet essai est par contre justifiée chez des opérateurs n'ayant pas une activité de prélèvements cliniques et ne disposant pas de « positifs » régulièrement. Pour ceux-ci, le test de fertilité semble indispensable pour maintenir une expérience dans la gestion de ces analyses.

A noter, le contrôle de fertilité est réalisé sur chaque nouveau lot de milieu d'hémoculture et non à chaque livraison.

- Tableaux 2.6.27-1 et -2

Le tableau 2.6.27-1 reprend les germes classiques de la Pharmacopée et notamment ceux du chapitre 2.6.1. Toutefois la remarque concernant les souches habituelles d'autres référentiels courants en bactériologie; notamment *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 et *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 sera faite en DRT.

- Une proposition alternative est de rajouter dans le tableau, le terme " ou équivalent " comme suit :

« *Staphylococcus aureus* par exemple, ATCC 6538, CIP 4.83, NCTC 10788, NCIMB 9518 ou équivalent ».

- Cibler les genres et espèces recherchées par rapport aux prélèvements :

Compte tenu des performances de culture identiques de *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus agalactiae* la remarque de remplacement du streptocoque de groupe A par un streptocoque de groupe B déjà faite lors de la première mise en enquête publique ne sera pas réitérée.

Il en est de même pour la proposition de rajouter une entérobactérie dans le tableau compte tenu que ces bactéries ne posent pas de problèmes de croissance connus (tout comme *Yersinia enterocolitica*).

A noter qu'il existe dans le texte une phrase permettant de faire coïncider les germes testés avec la réalité de terrain avec possibilité de souches additionnelles : « *Il peut être nécessaire d'ajouter d'autres microorganismes à la liste figurant dans le tableau 2.6.27-2 en fonction de l'origine des cellules et de tout microorganisme détecté précédemment ou associé au type de préparation cellulaire considéré* ».

Pour information cette phrase a été légèrement modifiée par rapport à la version précédente « *Il peut être nécessaire de modifier cette liste de microorganismes en fonction de microorganismes ...* » impliquant toutefois la nécessité de tester au minimum toutes les souches du tableau.

- La proposition de mettre *Micrococcus luteus* à part n'est pas retenue.

- Comparaisons inter laboratoires comme approche de validation utilisable :

Dans la première version du chapitre, une phrase évoquait cette possibilité qui n'apparaît plus dans cette version. Lors de la première mise en enquête publique, nous demandions que cette possibilité soit décrite. Après réflexion, compte tenu que dans divers référentiels (ex ISO 17025), la possibilité d'utiliser les études inter laboratoires comme outil de validation est déjà reconnu, il ne semble pas nécessaire de le rajouter à nouveau dans ce chapitre. En conséquence cette demande ne sera pas réitérée.

- Précision 7 jours d'incubation minimum :

Il est mentionné dans le chapitre : « La température et la durée d'incubation sont basées sur les résultats de l'étude d'applicabilité réalisée pour la préparation cellulaire à examiner ».

Il est décidé de ne pas préciser la durée de 7 jours afin de ne pas fermer la porte à des durées d'incubation plus courtes qui seraient validées lors de cette étude. Toutefois, il faut parfois plus de 7 jours pour détecter *Propionibacterium acnes*. Aussi, le risque de valider une durée d'incubation trop courte est très peu probable.

- Observation et interprétation des résultats (Page 5 ligne 16) :

Le libellé a prêté à discussion notamment sur l'examen des milieux « une fois par jour ».

Les milieux d'hémoculture manuels nécessitent d'une part un examen visuel et d'autre part de les remuer notamment lors de milieux bi phasique. Proposition de remplacer la phrase comme suit :

« Examinez visuellement les milieux manuels ou surveiller les résultats rendus par les systèmes automatisés régulièrement et autant que nécessaire puis à la fin de la période d'observation »

Revoir la phrase et retirer la notion de « limite de détection ». Il s'agit ici plutôt d'une notion de « dans les conditions de l'essai » et pas dans un cadre de détermination de « limite de détection » :

« S'il n'est pas observé de croissance microbienne au cours ou à la fin de la période d'observation d'incubation, le produit ne présente pas de contamination microbienne détectée dans les conditions de l'essai est « négatif en culture » à la limite de détection. Si une croissance est observée dans le cadre d'un essai valide, le produit est « positif en culture » considéré contaminé microbiologiquement »

- Applicabilité de la méthode :

Erreur d'interprétation de la phrase ligne 39-41 page 3.

Il n'est pas nécessaire de faire une validation complète à ce stade de l'applicabilité. De nombreuses publications scientifiques viennent à l'appui pour démontrer la pertinence de ces méthodes automatisées. Demande de compléter la phrase comme suit :

« Sauf exception justifiée, le système d'essai est déjà / préalablement validé en termes de spécificité (absence de résultats faussement positifs), de sensibilité, de reproductibilité et de robustesse ».

- FIN de séance: 17h30 -

La Directrice adjointe
Direction des Contrôles