

Numéro unique de document : CP042015033
Date document : 17 septembre 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°5

CP04 Séance du 19 juin 2015

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
Pascal	ANGER	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Danièle	BENSOUSSAN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Brigitte	BIREBENT	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie	BOIRET-DUPRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Luc	CAMOIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphane	CORNEN	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacqueline	DAYAN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sandy	DOUTHE DARMON	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie	DUBOIS	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dominique	FACCENDA	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emma	FOURNIALS	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline	GUIGUE	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie	GUYOMARD- DEVANLAY	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphanie	BUCHER	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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline	LORTEAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurent	MALLET	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle	MARTINACHE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Gabriel	PELTRE	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Marc	PERSON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thierry	PRONCE	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Benoit	RAMOND	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie	UHLRICH	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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"/>
Nicole	BORNSTEIN	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Frédérique	BARBOSA	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Patrice	CHAGNAUD	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Natacha	CHARLIER-BRET	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<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"/>
Jean	DRUILLES	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Thérèse	DUFFOUR	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Muriel	DURAN CORDOBES	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne	FRAGNE	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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jehanara	KORIMBOCUS	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jérôme	LAPORTE	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie	LIEVRE	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphane	MAISONNEUVE	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Karine	MEUNIER	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Lise	MIGUERES	Représentant de l'Ansm Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie	MORGEAUX	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Wahiba	OUALIKENE	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Claude	OURLIN	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Béatrice	PANTERNE	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christian	PITOT-BELIN	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michèle	PLANA	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sonia	PRIEUR	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie	RIDOUX	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cécile	ROCHE	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
François Xavier	Teisseire	Stagiaire Norsta	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Séance du 19 Juin 2015 de 10h00 -17h30 en salle A012

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°4 du 9 avril 2015 CP042015023
2	Dossiers à examiner en séance / Groupe 15V Pha 27.2
	Gestion des conflits d'intérêts
2.1	Révision - Vaccin vivant de l'anémie infectieuse du poulet (2038) PA/PH/Exp. 15V/T (14) 70 ANP
3	Dossiers à examiner en séance / Groupe 1 Pha 27.2
3.1	Nouvelle monographie - Détermination de l'activité bactéricide fongicide ou levuricide (5.1.11) PA/PH/Exp. 1/T (15) 1 ANP
4	Programme de travail
4.1	Groupe 15V
4.2	Groupe 6B
4.3	Groupe CTP
4.4	Groupe RCG
5	Dossiers à examiner en séance/ Groupe HCP Pha 27.2
5.1	Nouvelle monographie - Dosage des protéines issues de la cellule hôte (2.6.34)
6	Informations diverses
6.1	Refus demande de révision Poudre de pancréas
17h30	Fin de la séance

La séance est ouverte à 10H15.

Après avoir vérifié que le quorum est atteint, la secrétaire de séance ouvre la séance du comité Français de la Pharmacopée (CFP) «Produits Biologiques et Thérapies Innovantes».

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.

Marie-Lise Miguères informe le CFP Produits biologique et thérapie innovante de son départ dans une autre direction de l'ansm. Frédérique Barbosa, directrice adjointe de la CTROL,exercera l'intérim.

1 – Introduction

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

Le compte rendu de la réunion n°4 du CFP «Produits Biologiques et Thérapies Innovantes» du 19 Avril 2015 est validé. Une version définitive sera renvoyée aux membres et parties prenantes du comité comprenant les commentaires éditoriaux déjà reçus plus celui transmis en séance ci-dessous.

Page 9 retour du groupe 15 remplacer « distribution de taille moléculaire » par « détermination de la masse moléculaire »

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

Mardi 6 octobre 2015

Déclaration des conflits d'intérêts par rapport aux points à l'ordre du jour - Chapitres généraux -	
Dosage des protéines issues de la cellule hôte (2.6.34)	Monsieur MALLET
Dosage des protéines issues de la cellule hôte (2.6.34)	Madame GUIGUE
Dosage des protéines issues de la cellule hôte (2.6.34)	Madame ULHRICH

2 – Dossiers à examiner en séance/ Groupe 15V Pha 27.2

2.1 Vaccin vivant de l'anémie infectieuse du poulet (2038) PA/PH/Exp. 15V/T (14) 70 ANP

La monographie est révisée d'une part pour clarifier le texte de la section « Innocuité générale » et d'autre part pour mettre aux normes de la directive 2010/63/UE, Annexe 3, section 3.3 les essais relatifs à l'immunisation passive des poulets et à la prévention de l'excrétion du virus.

Deux commentaires sont lus en séance ; ils seront communiqués à l'EDQM :

- page 3, ligne 19 : la phrase comporte une double négation et est erronée. Il est proposé une rédaction plus claire : l'essai n'est pas valable si le taux de ponte des poules vaccinées diffère de manière significative de celui des poules témoins.

- page 2, ligne 22 : en cohérence avec l'objet de la révision concernant la section « Innocuité générale », il sera demandé de préciser « après vaccination » dans la section « Innocuité chez les jeunes poulets ».

3.1 Détermination de l'activité bactéricide fongicide ou levuricide (5.1.11)

PA/PH/Exp. 1/T (15) 1 ANP

Un tableau étudié en séance rassemble tous les commentaires reçus.

Ce chapitre en enquête publique a été largement diffusé au sein de directions produit et métier de l'ansm (les spécialités impactées étant ORL, Ophtalmologie, Gynécologie, Dermatologie, DM/Biocide), à la SF2H (Société française d'hygiène hospitalière), à la faculté de pharmacie de Paris Descartes (qualité microbiologique et responsable DIU d'hygiène hospitalière), à divers praticiens hygiénistes, aux auteurs d'un article récent sur l'évaluation de 3 antiseptiques dans Médecine et Maladie Infectieuse de mars 2015, à un expert du sujet membre du groupe S95 de l'Afnor traitant des normes sur ce même thème,

Analyse des commentaires

- Considérant que la détermination de l'activité bactéricide fongicide ou levuricide peut être réalisée pour d'autres types de médicaments tel les antibiotiques, antifongiques, et que ce chapitre concerne uniquement les « antiseptiques ».

Proposition de compléter le titre comme suit :

« Détermination de l'activité bactéricide, fongicide ou levuricide de médicaments à visée antiseptique » [DRT3]

- Suggérer une demande de révision pour compléter ce chapitre aux produits non aqueux.

- Suggérer une demande de révision pour compléter ce chapitre par la détermination de l'activité virucide de médicaments à visée antiseptique

Ces demandes de révision seront réalisées une fois le chapitre publié afin de ne pas retarder la mise en application, la demande pour ce chapitre datant déjà de 2009.

- Page 1 lignes 15-16 modification d'ordre éditorial « La détermination de l'activité anti microbienne consiste à mettre en contact le produit antiseptique à examiner avec des suspensions de microorganismes de référence de concentrations définies (bactéries, champignons, levures » pendant un temps de contact de 5 min pour l'activité bactéricide et de 15 min pour l'activité fongicide ou levuricide, en maintenant le mélange à 33 ± 1 °C. Des temps de contact additionnels selon l'usage déclaré du produit antiseptique peuvent être testés, en particulier des temps de l'ordre d'1 minute » [DRT 7]

-Tableau 5.1.11-1 : Les souches utilisées sont parfois différentes des souches utilisées dans les normes de base coté biocide (ex NF EN 1040). Il semble rationnel de reprendre les même souches

Proposition de remplacer

Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027 CIP 82.118 par

Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442 CIP103467 [DRT 22]

Escherichia coli CIP 54.117 par

Escherichia coli ATCC 10536 CIP 54127 [DRT 20]

- Page 2 Ligne 15 Tableau 5.1.11.-1, proposition de faire 2 à 3 repiquages tel que préconisé dans les normes NF EN 1040 et NF EN 1275 [DRT26 et 35]

- Page 2 Tableau 5.1.11.-1 concernant les fungus,

Ligne 23 et 34 : 1.5 à 5.0×10^8 UFC

Proposition de diminuer l'inoculum à 1.5 à 5.0×10^7 UFC /ml [EN 1275] [DRT38 et DRT 49]

- Page 2 Ligne 37 : proposition pour *Aspergillus brasiliensis* d'étendre la durée d'incubation à 9-11 jours comme EN 1275 dans le but de permettre d'obtenir plus de spores équinulées. [DRT47]

-Page 3 Ligne 18 : Solution d'albumine bovine à 0, 3g/l dans un tube

La proposition cible comme substance interférente, l'albumine à 0,3g/l. En effet, 1 ml de solution à 3g/l + 1 ml de suspension d'essai + 8 ml de solution antiseptique à examiner font que la concentration finale de l'albumine est de 0,3g/ml et non 3g/l.

Compte tenu du contexte d'utilisation d'un médicament à visée antiseptique, tester une concentration d'albumine bovine à 3g/l en concentration finale serait plus adéquat.

Il y a nécessité de laisser la possibilité d'utiliser d'autres substances interférentes selon l'usage prévu (par exemple Solution d'albumine bovine à 3g/l en final et/ou Globules rouges de mouton). [DRT62].

- Page 3 Ligne 47 : pendant 10s

Il y a vraisemblablement une erreur de frappe, il faut remplacer par 5 min +/- 10 secondes comme dans la NF EN 1040.

La version du document PA/PH/Exp. 1/T (14) 6 précisait bien ce temps de neutralisation de 5 minutes. [DRT62 et DRT 70]

Discussions d'ordre général

- Demande de précision sur la portée du chapitre :

Il apparaît nécessaire d'éclaircir les finalités de ce chapitre général qui pourraient être de 2 ordres :

- **Objectif principal** : Chapitre utilisable lors du développement d'une formule antiseptique active 1,25C permettant d'évaluer l'activité antiseptique du produit à 100% lors de l'essai.

- **Autre utilisation potentielle** : Chapitre utilisable pour vérifier que les médicaments à visée antiseptiques présents sur le marché ont bien une activité antiseptique mesurable conforme aux activités revendiquées

Proposition : Retirer la phrase « l'essai n'est pas destiné au contrôle de routine » et demander de préciser les 2 objectifs ci-dessus. [DRT5]

- **Problématique liée à la concentration 1,25 fois** : "La concentration du produit antiseptique à examiner doit, si possible, être égale à 1,25 fois" Cette surconcentration à 1,25 fois le titre de la formulation nominale du produit, demande la préparation d'un lot spécial spécifique pour l'analyse. Compte tenu que certains produits peuvent déjà être actifs à sa concentration normale, Il serait souhaitable d'ouvrir la possibilité de tester le produit tel quel. Cela permettrait d'étendre l'utilisation de ce chapitre aux contrôles des médicaments à visée antiseptique tel que mentionné dans les normes CEN de base : « *Le produit tel que reçu peut lui-même constituer l'une des solutions d'essai du produit, auquel cas la concentration la plus élevée soumise à l'essai est égale à 80%* ». Dans ce cas, compte tenu de la dilution (80%) et face à un résultat ne prouvant pas la bactéricidie ou la fongicidie ou la levuricidie, un essai obligatoire à 1,25 C devra être pratiqué. Par contre, un médicament à visée antiseptique tel que reçu bactéricide sur les 4 souches bactériennes permet de conclure qu'il est bien bactéricide aux concentrations utilisées. [DRT5]

La proposition de préconiser 3 concentrations dont

- 1,25C
- le produit tel que reçu
- une dilution plus basse ou inactive

est discutée en séance, la 3^{ème} concentration n'est finalement pas retenue. A noter que dans les normes CEN de base il est demandé de tester une concentration inactive.

Il est proposé de retenir les deux objectifs et deux concentrations : la concentration 1,25C et le produit tel que reçu.

- Critères d'acceptation

Ils manquent de précision : la formulation actuelle « *La préparation possède une activité antimicrobienne si elle est capable d'entraîner une réduction d'au moins 5 log(activité bactéricide) ou 4 log (activité fongicide ou levuricide).* » n'exprime pas clairement que cela sous-entend sur les 4 souches bactériennes pour la bactéricidie.

De plus il est discuté le point suivant :

Pour des produits particuliers qui ne pourraient pas répondre au critère de diminution des 5 log. Il est évoqué d'établir en quelque sorte deux critères d'acceptation A et B. le critère B étant une moindre diminution logarithmique potentiellement acceptable par l'autorité compétente pour une indication particulière au cas par cas. Les pastilles pour la gorge sont évoquées.

Pour information, le libellé dans le chapitre 5.1.3 « Efficacité de la conservation antimicrobienne » est le suivant « les critères A représentent l'efficacité qu'il est recommandé d'atteindre. Dans des cas justifiés, lorsque les critères A ne peuvent être respectés, par exemple en raison d'une augmentation des effets indésirables, les critères B s'appliquent » [DRT 80]

- Souches à tester et indication thérapeutique du médicament à visée antiseptique :

Page 2 Ligne 45 : il est écrit « *A ces microorganismes peuvent s'ajouter, le cas échéant, d'autres souches ou espèces plus représentatives de l'indication du produit antiseptique considéré.* »

Ce chapitre est de l'ordre des normes dites de bases 1040, 1275... .

Toutefois 2 souches bactériennes supplémentaires sont déjà rajoutées : *E.hirae* et *E.coli* (EN 1276).

Si un seul chapitre existe à la Ph Eur, il y a nécessité de mimer un peu plus la clinique donc un peu plus l'action sur les germes ciblés par l'antiseptique dans sa forme galénique. Il faut donc préconiser de tester d'autres germes :

Proposition:

- de modifier la phrase ci-dessus par :

« *En plus de ces microorganismes, il peut être nécessaire d'ajouter d'autres souches bactériennes ou fongiques représentatives de l'indication du médicament à visée antiseptique considéré* ». [DRT 51]

- de rajouter un tableau suggérant des souches à tester selon l'indication du produit et l'activité revendiquée. Ce tableau sera une aide pour l'utilisateur du chapitre).

Réfléchir sur l'indication thérapeutique du produit au moment du développement semble nécessaire. Le but est de mesurer une **efficacité antiseptique** sur un germe dont le test permet de valider l'utilisation potentielle de l'antiseptique dans une indication thérapeutique particulière et une forme galénique particulière. Cela fait partie du développement. [DRT 51]

Méthode décrite : Le tableau propose des milieux pour les 4 souches de base spécifiées. Afin de ne pas rajouter les conditions de culture pour les souches additionnelles qui complexifieraient le tableau, une phrase générale du type : «Si des microorganismes d'essai additionnels sont testés, ils doivent être incubés dans des conditions de croissance optimales mentionnées dans le rapport d'essai » est proposée. [DRT 51]

4 – Programme de travail

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

4.1 Groupe 15V

- La révision d'une quarantaine de monographie a été finalisée. Ainsi, la monographie générale « Vaccins pour usage vétérinaire » a été restructurée et modifiée sur les points suivants : ajout de nouvelles notions sur la reproductibilité de la production, ajout de précision sur la formulation, l'inactivation et son contrôle et sur les études de stabilité. La révision de cette monographie a entraîné la révision de 41 monographies de vaccins inactivés sur les points relatifs à l'inactivation. De plus, ces monographies ont été révisées sur d'autres aspects, par exemple, il n'est plus fait référence à des tests sur animaux pour l'identification des lots de vaccins dans le cadre de la démarche des 3R et il a été introduit une référence croisée à la nouvelle monographie « Elevages sains de poulets » pour les vaccins inactivés concernés (produits sur œufs).

- Révision de la monographie « Matières premières d'origine biologique pour la production de vaccins vétérinaires » en vue d'inclure une référence à une stérilisation par autoclavage pour l'inactivation virale. Ce sujet n'étant pas spécifique des vaccins vétérinaires mais un sujet d'ordre général, ce point sera abordé au niveau de la Commission Européenne de Pharmacopée en lien avec les autres groupes concernés. Deux sujets sont en cours au groupe 1 : Indicateurs biologiques de stérilisation (5.1.2) et Préparation des médicaments stériles (5.1.1). Le groupe 1 pourrait discuter du sujet «Inactivation virale par autoclavage» et une révision des chapitres pourraient être envisagée pour intégrer cette thématique.

- Les révisions des monographies concernant les vaccins inactivés de la leptospirose canine et bovine ainsi que la nouvelle monographie du vaccin de la rhinotrachéite infectieuse bovine ont été finalisées.

- La révision de toutes les monographies de vaccins clostridiens ainsi que la nouvelle monographie sur le vaccin de la borréliose du chien sont retardées dans l'attente de données complémentaires.

- La révision des exigences sur le contrôle des agents étrangers dans les vaccins vétérinaires et les matières premières impacte de nombreux textes. L'objectif est de disposer d'informations plus synthétiques et moins dispersées. 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.

- Des travaux sont prévus prochainement sur la thématique des vaccins destinés aux poissons.

4.2 Groupe 6B

- **PVA (mélange de plasma humain traité pour viro-inactivation) (1646)** : la demande de réduire le taux d'Ac HepA est en attente d'un avis du BWP (93ème meeting). Il serait nécessaire de disposer de données scientifiques avant de pouvoir réviser le minimum requis.
- **Concentré d'antithrombine III humaine (0878)** : l'introduction du dosage de l'héparine auparavant décrit dans la monographie 2.7.5 est applicable depuis le 1^{er} janvier et sera publiée dans le supplément 8.6.
- **Immunoglobuline normale humaine pour administration intraveineuse (0918)** : Un document sur la stratégie de détermination des agents thromboemboliques a été adopté et une étude collaborative devrait être mise en place. Un sous-groupe du 6B est créé pour rédiger le document justifiant l'étude collaborative.

4.3 Groupe CTP

- **Sujet 2.6.27**, chapitre concernant le contrôle bactériologique dédié aux cellules qui ont comme caractéristiques d'être des produits non stérilisables et malheureusement disponibles en petits volumes. L'analyse des commentaires a eu lieu en novembre et en février et une deuxième mise en enquête publique est au programme du pharmeuropa 27.3

Il est à noter une publication intéressante en rapport avec ce 2.6.27 et le chapitre de Pharmacopée française « contrôle bactériologique et fongique des greffons cornéens » qui témoigne de l'intérêt de ces recommandations et de documents harmonisés au niveau européen.

« *Evaluation of a new protocol for sterility controls of corneal culture medium* »-Cell Tissue Bank – Thomasen.H & col- novembre 2014

Le draft « Contrôle microbiologique des tissus » proposé par la France devrait être étudié par le groupe CTP fin 2015 et courant 2016.

Il est rapporté que le groupe 1 orienté « microbiologie » n'a pas été sollicité pour ces travaux de CTP, ce qui est regrettable. Il y a nécessité d'interpeller les secrétaires de groupe de Ph Eur pour que les sujets soient partagés lorsque des compétences utiles sont présentes dans un autre groupe.

4.4 Groupe RCG

Un nouvel expert : Valérie Ridoux a été nommé au groupe RCG de façon à pouvoir défendre les nombreux commentaires que nous avons faits lors de la mise en enquête publique (plus d'une centaine). Une réunion s'est tenue en avril à la DEQM et 2 conférences téléphoniques ont été nécessaires pour terminer l'étude des commentaires.

Suite aux commentaires discutés en CFP produits biologiques de janvier 2015, des éclaircissements ont été apportés au texte :

- Concernant le champ d'application et la définition du terme « matière première ». Il est précisé que ce chapitre concerne les « matières premières utilisées au cours de la production et non les « matières premières de départ »
- Champs d'application : Ce texte concerne les matières premières d'origine **biologique** utilisées lors de la production des médicaments de thérapie cellulaire et de thérapie génique. Il est bien précisé que les préparations de thérapie cellulaires ne sont pas couvertes par ce chapitre.
- Il est de la responsabilité de l'utilisateur de s'assurer de la qualité de matière première utilisée
- Nature des vecteurs concernés par ce chapitre. Les vecteurs utilisés en tant que matières premières sont les vecteurs utilisés lors de la production (ex plasmides helper et virus auxiliaires). Ils ne sont pas retrouvés dans le produit fini. Ces vecteurs sont couverts par un chapitre très complet, le 5.14 qui concerne les médicaments de thérapie génique. Il a été décidé de ne conserver que la définition de ces matières premières « vecteur » et de faire référence au 5.14 pour les contrôles qualité les concernant.

- Un certain nombre de monographies existantes ne sont pas référencées dans ce chapitre. Le rationnel est que le chapitre concerne des matières premières et non des médicaments ; la monographie concernant le sérum bovin (2062) n'est du coup pas référencée dans ce chapitre (à noter, elle l'est dans le 5.14). Il avait été demandé de le référencer mais les conditions étant plus strictes, une nouvelle mise en enquête serait nécessaire et la Ph Eur n'y semble pas favorable. Pour les médicaments de thérapie génique il n'y a pas de problème car le chapitre 5.14 s'applique. Par contre, en thérapie cellulaire, il n'y a pas de référence à la Pharmacopée Européenne. Mentionner et référencer le sérum Bovin dans ce chapitre permettrait de pouvoir s'y référer.

- Refaire une mise en enquête publique est envisageable puisque peu de MTI sont autorisés actuellement et il n'y a pas d'urgence en soit de publier le chapitre immédiatement.

- Une deuxième enquête semblerait opportune compte tenu des très nombreux commentaires. De plus, les sérums bovins suivent déjà les exigences de la monographie 2262 concernant essai de stérilité, Hb, ...pour les médicaments de thérapie cellulaire et génique.

- La prochaine commission Européenne de Pharmacopée se tient en novembre. La décision du non passage en enquête sera donc prise par le groupe avant la commission.

Il est décidé de renvoyer un message mentionnant la nécessité de faire référence à la monographie 2262 pour le sérum bovin. Il n'y a pas d'oppositions de notre part à une deuxième enquête si cela était jugé nécessaire. Dans le cas d'un refus, une demande de révision immédiate sera demandée après la sortie du texte comme suggéré dans le dernier compte rendu du groupe RCG.

5 – Dossiers à examiner en séance / Groupe HCP Pha 27.2

5.1 Dosage des protéines issues de la cellule hôte (2.6.34)

De nombreux commentaires nous sont parvenus.

- Dans tout le texte, Modification de l'acronyme « PCH » par l'acronyme utilisé par tous « HCP » pour « Host Cell Protein ». [DRT3]

- Dans tout le texte, remplacer « antigène » par « **préparation d'antigènes HCP** ». [DRT3 DRT25 DRT26 DRT27 DRT28 DRT42]

- VF page 1 lignes 15-17. Remplacer comme suit « *L'élimination des HCP lors du procédé de purification doit être évaluée et la teneur en HCP doit être déterminée par un essai approprié et validé au niveau de la substance active ou à une autre étape soumise à spécification* ». [DRT7]

- VF page 1 lignes 17-19. . Remplacer comme suit « La limite d'acceptation des HCP - généralement exprimée en nanogramme d'HCP par milligramme de substance active (ppm) - doit être justifiée au vu du type de cellule hôte, de la voie d'administration, de la dose maximale et de la fréquence d'administration. La capacité du procédé de purification à éliminer les HCP et l'impact potentiel des HCP résiduelles sur les patients sont également à prendre en compte. »

Le concept « d'identité » sera intégré dans le DRT sous la forme de trois commentaires reçus en anglais :

Identité HCP:

Dans l'introduction la phase suivante sera rajoutée *"Requirements for assay validation should be driven by a risk assessment based on product type, dose level and administration schedule, route of administration, and **identity** of HCP in the representative product profile. For some products, demonstration of HCP clearance to appropriate levels, as part of process validation and using a suitable assay, may be sufficient and thus routine testing of the product against acceptance limits may not be required."* [DRT7]

Dans les limites d'acceptation des HCP le commentaire suivant sera rajouté *"In addition, factors such as product type, route and frequency of administration, and **identity of HCP** in the representative product profile should be taken into account when deciding acceptance limits* [DRT8]

Dans les limites d'acceptation des HCP le commentaire suivant sera rajouté *"Specification could take into account individual identified species, total unidentified species and total HCP content"* [DRT8]

- VF page 1 lignes 21-23 : Remplacer comme suit « La teneur en PCH HCP est généralement mesurée au moyen d'un dosage immunologique faisant réagir les préparations d'antigènes HCP ou l'étalon de référence HCP avec les anticorps polyclonaux correspondants (antisérums-immunosérums). » [DRT9]

- VF page 1 lignes 26-30 : Remplacer la dernière phrase comme suit
« L'utilisation de méthodes d'analyse orthogonales (électrophorèse, CLHP, western blot, cartographie peptidique, spectrométrie de masse, par exemple) est recommandée pour aider à la caractérisation des différentes HCP contenues dans le produit afin d'aider au développement et à la sélection de l'essai ». De plus l'utilisation de méthodes alternatives pour la quantification des HCP totales et spécifiques peut être appropriée pour certains produits et procédés et peuvent être considérés au cas par cas. » [DRT10]

- Remplacer dans tout le chapitre : « Essais spécifiques au procédé et au produit » [DRT3 et DRT 14]

- VF page 1 lignes 40-41 : corriger comme suit
« Les essais spécifiques au procédé et au produit sont développés et validés en tenant compte de la spécificité du procédé de production et en utilisant le même organisme hôte que celui exprimant le produit recombinant. » [DRT15]

- La proposition de traduire « null cell line » « par cellules naïve » n'a pas été retenue : Il est décidé de laisser le terme « lignée cellulaire nulle ». [DRT21]

- VF page 2 lignes 3 et 4 : Remplacer comme suit
« .. et à l'hôte d'expression utilisé par le fabricant pour la production. » [DRT19]
« ..peut servir au suivi des HCP » [DRT 19]

- VF page 2 ligne 15 : Traduire « in view of the potential safety issues » par « au vu des possibles problèmes d'innocuité » est un contresens. Remplacer comme suit « Au vu des problèmes potentiels de sécurité associés aux HCP ». [DRT23]

- VF page 2 ligne 7 « generic assays » traduire par « essais génériques » dans tout le texte [DRT20]

- VF page 2 ligne 1 « plaform assays » traduire par « essais « plateforme » dans tout le texte [DRT18]

- VF page 2 lignes 19-23 Discussion sur la nécessité ou pas de développer un essai spécifique uniquement pour pouvoir démontrer que son essai générique ou plateforme permet de faire aussi bien dans une étape avancée . De nombreuses méthodes analytiques complémentaires existent et permettent d'évaluer la pertinence de l'essai générique ou l'essai plateforme qu'on souhaiterait garder. Plusieurs commentaires nous ont été faits dans ce sens.

Argumentaire : telle qu'écrite,

*« Le recours à un essai par kit générique ou à un essai plateforme (ou à une combinaison des deux) peut être jugé suffisant aux premières étapes du développement. Les essais spécifiques au procédé doivent être envisagés lors des phases ultérieures du développement, ces derniers étant en général considérés supérieurs, par rapport notamment aux essais par kit générique. Les essais par kit générique ou les essais plateformes peuvent toutefois être utilisés lors des étapes avancées **s'il a été démontré que leur fiabilité était supérieure ou égale à celle d'un essai spécifique au procédé** »*

On comprend qu'il faut absolument évaluer un essai plateforme ou générique par rapport à un essai spécifique procédé. On ne donne pas la possibilité de démontrer la pertinence de l'essai dans l'absolu (par ex par : sensibilité, spécificité, qualité des anticorps vis à vis des HCP...). C'est beaucoup de travail que de mettre en place un essai spécifique pour après montrer qu'on n'en a pas besoin et qu'on peut rester sur un essai générique ou plateforme.

Proposition de corriger comme suit :

« Le recours à un essai générique ou à un essai plateforme (ou à une combinaison des deux) peut être jugé suffisant aux premières étapes du développement. Les essais spécifiques au procédé doivent être envisagés lors des phases ultérieures du développement, ces derniers étant en général considérés supérieurs, par rapport notamment aux essais génériques. Les essais génériques ou les essais « plateformes » peuvent toutefois être utilisés lors des étapes avancées s'ils ont démontré leur fiabilité et pertinence » [DRT24]

- VF page 2 lignes 28 à 30. Rajouter qu'il y a contrôle immunologique du sérum de l'animal avant l'immunisation. [DRT27]

- VF page 2 lignes 36-43 : simplifier comme suit :

« Le développement d'un essai spécifique au procédé et au produit implique la sélection d'une lignée cellulaire nulle ne contenant pas le gène d'expression codant pour le produit considéré et issue de la même lignée cellulaire que celle utilisée pour établir la lignée de production. Cette lignée cellulaire nulle peut ne pas avoir été transfectée ou avoir été transfectée à blanc. ~~La transfection à blanc de la lignée cellulaire est réalisée en transfectant la lignée cellulaire parentale~~ au moyen d'un plasmide utilisé pour la production mais dépourvu du gène codant pour la protéine considérée». [DRT32]

- VF page 3 lignes 1 - 6 : le terme « approximativement » est mal perçu, Simplifier les versions françaises et anglaises comme suit :

« Comme pour toute production à blanc, le procédé utilisé est ~~une reproduction~~ visé à reproduire de façon la plus proche possible approximativement du le procédé de fabrication considéré (des différences demeurent, par exemple, en termes d'échelle, de paramètres opératoires, d'interaction entre produits); il peut donc avoir une incidence sur l'évolution de la population des HCP. [DRT36]
Par exemple, ~~la fermentation à blanc d'un procédé de fabrication impliquant des corps d'inclusion~~ peut ne pas produire les corps d'inclusion volulus en l'absence du produit considéré ». [DRT37] et [DRT 53]

- VF page 5 lignes 1-12.

D'autres méthodes que l'électrophorèse 2D et l'ELISA sont utilisables. Rajouter la possibilité de méthodes alternatives pour caractériser les épitopes conformationnels. [DRT70]

- VF Page 5 ligne 30 : « Les anticorps anti HCP purifiés et les sérums doivent être conservés à une température assurant leur stabilité (inférieur à - 60°C par exemple) » [DRT77]

La partie validation de l'essai HCP n'est pas compréhensible par tous.

Validation de l'essai des HCP: un Commentaire extérieure faisant référence à ICHQ2 propose de supprimer toute cette partie : "Consider deleting the whole chapter as it do no bring additional information as regards already published standards such as ICH Q2".

Le CFP Bio partage ce point de vue en gardant toutefois ce qui est spécifique de cet essai tel par exemple pour la linéarité (garder les lignes 31-39). [DRT84 et 98]

- VF Page 6 ligne 28-30. Parler de linéarité de l'essai : « la linéarité de l'essai HCP est démontrée par une analyse du taux de recouvrement de l'étalon de référence HCP dans la matrice». [DRT97]

- VF page 7 lignes 3-7. Alléger le libellé comme suit :

« Les quantités d'antigènes et anticorps doivent être suffisamment importantes pour permettre d'assurer la réalisation de l'essai HCP sur plusieurs années. L'approvisionnement, la qualité et la reproductibilité de ces réactifs doivent donc être gérés de manière appropriée pour toute la durée de vie de l'essai. » [DRT 106]

- VF page 7 lignes 26 Préciser : DIGE « Differential In Gel Electrophoresis », rajouter «+ identification par SM » [DRT 111]

- Table 2.6.34-1 Clarifier le niveau de nouveauté pour les « nouveaux anticorps » (en cas de nouvelle immunisation ; en cas d'une nouvelle purification d'un même sérum de départ) et les exigences à suivre. [DRT137]

- FIN de séance: 17h45 -

La Directrice adjointe
Direction des Contrôles

Frédérique BARBOSA