

DMS - Pôle Pharmacopée, qualité pharmaceutique des Médicaments chimiques, homéopathiques,
à base de plantes et préparations

Personnes en charge : Renaud DE-RICHTER, Laurence MALEC, Agnès BERTOCCHI.

COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE «Substances et Préparations chimiques, pharmaceutiques et radio-pharmaceutiques - Galénique»

Réunion n°1

Séance du mardi 12 avril 2022 par visio-conférence

Ordre du jour

Points prévus à l'ordre du jour	Pour étude / information
9h15 – Ouverture de la session en visioconférence	
I – 9h30 Début de la séance : - Introduction - Tour de table	Pour information
II – Présentations : - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - Activités de la Pharmacopée	Pour information
III – Point sur les déclarations publiques d'intérêts	Pour information
IV – Préparations pharmaceutiques : Recensement des besoins de standardisation de préparations	Pour information
12h30 – Pause déjeuner	
14h00 - Ouverture de la session en visioconférence	
V – Dossiers à examiner en séance : <u>Monographies en enquête publique dans Pharmedica 34.1 :</u> Caspofungine (acétate de) - PA/PH/Exp. 7/T (17) 7 ANP R2 • Présentation rapporteur et co-rapporteur en présence de l'expert français du groupe 7	Pour étude
Délibération membres du CFP et ANSM	Pour avis

Points prévus à l'ordre du jour	Pour étude / information
Fenbendazole pour usage vétérinaire - PA/PH/Exp. 10A/T (18) 78 ANP R1 <ul style="list-style-type: none"> Présentation rapporteur et co-rapporteur Audition Virbac pour commentaires 	Pour étude
Délibération membres du CFP et ANSM	Pour avis
Norgestrel - PA/PH/Exp. 10B/T (17) 93 ANP <ul style="list-style-type: none"> Présentation rapporteur et co-rapporteur 	Pour étude
Délibération membres du CFP et ANSM	Pour avis
Gallium (⁶⁸Ga) oxodotrétotide (solution injectable de) PA/PH/Exp. 14/T (21) 38 ANP Gallium (⁶⁸Ga) dotanoc (solution injectable de) PA/PH/Exp. 14/T (21) 39 ANP <ul style="list-style-type: none"> Présentation rapporteur et co-rapporteur 	
Délibération membres du CFP et ANSM	Pour avis
Date de la prochaine réunion : 28 Juin 2022	
17h20 - Fin de la réunion	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
Sylvie BEGU-SOULIE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean BERNADOU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre-Nicolas BOIVIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Odile CHAMBIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Igor CLAROT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre COLIAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yohann CORVIS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie CRAUSTE-MANCIET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frédéric DEBORDEAUX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne GAYOT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe GERVAIS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guillaume GRACH	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine HERRENKNECHT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Karim KHOUKH	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Monique LE GALL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jessica LE VEN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale MACOURS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique MARTIN-PRIVAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Karen MILLET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiphaine MOREAC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Florence PEYRON		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Damien PEYRONNET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fabrice PIROT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain RAGON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie RIZZO-PADOIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Joël SCHLATTER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Philippe-Henri SECRETAN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ian SOULAIROL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre-Cyril TCHORELOFF	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sandy VRIGNAUD	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Participants ANSM DMS			
SALOMON Valérie	Modératrice - Directrice DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PASCO Muriel	Cheffe de Pôle Pharmac DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERTOCCHI Agnès	Secrétaire Pharmacopée	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
de RICHTER Renaud	Secrétaire Pharmacopée	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MALEC Laurence	Secrétaire Pharmacopée	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CLEMENCIN Claire	DMS évaluatrice Pharmacopée	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CAPASSO Filippo	DMS évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MEHMANDOUST Maryam	DMS évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres Participants Agence			
BRENIER Charlotte	Cheffe de pôle CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHAUVEY Denis	Chef de pôle CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CIVADE Corinne	Scientifique CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GIMENO Pascal	Scientifique CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRANGE Yvan	Scientifique CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
REBIERE Hervé	Scientifique CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Audité			
SUCHET Stéphane	Société Virbac	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Présentations – Informations - Discussions

I. Début de la séance - Introduction :

La séance est ouverte par Valérie Salomon, Directrice de la Direction des Métiers Scientifiques (DMS). Le nombre de membres présents (28) permet de respecter le quorum (10).

La Directrice expose l'organisation de la séance : horaires, sujets traités, présentation des dossiers par les rapporteurs et les co-rapporteurs, audition des parties prenantes, débats, enregistrement de la séance, règles de bon fonctionnement de la réunion par zoom.

Un tour de table est ensuite effectué au cours duquel les participants sont invités à se présenter et à citer leurs domaines de compétence.

II – Présentation :

Une présentation est faite aux participants apportant des informations sur les points suivants :

- La nouvelle organisation de l'ANSM sous le signe de l'ouverture aux usagers et aux professionnels de santé ;
- La Direction des Métiers Scientifiques (DMS) et ses 3 pôles ;
- L'Autorité Nationale de Pharmacopée (ANP), son équipe d'évaluateurs et sa gestionnaire ;
- Le cadre juridique et réglementaire de la Pharmacopée ;
- La Pharmacopée française : contenu, fonctionnement (processus d'élaboration des monographies) ;
- Les Comités Français de la Pharmacopée (CFP) : nouvelles modalités de fonctionnement, CFP « Substances et Préparations chimiques, pharmaceutiques et radio-pharmaceutiques - Galénique » et ses 2 formations restreintes ;
- La Pharmacopée européenne : contenu, fonctionnement processus d'élaboration des monographies), groupes de travail en lien avec le CFP, calendrier de renouvellement du Présidium de la Commission européenne de pharmacopée (COM) en juin 2022 ainsi que des experts européens en novembre 2022, projets de monographies et documents de travail des experts, monographies en enquête publique ;
- Le Formulaire pédiatrique européen ;
- La déontologie et la confidentialité encadrant les travaux de la Pharmacopée.

Remarque :

Les participants du CFP intéressés par un mandat d'expert dans un groupe de la Pharmacopée européenne sont invités à se manifester auprès des secrétaires de séance au plus tard à la fin de l'été 2022. Les candidats doivent disposer d'un laboratoire et être en capacité de prendre en charge des analyses pour les travaux du groupe.

L'adresse de contact est la suivante : Contactspharmacopeefrancaise@ansm.sante.fr

III – Point sur les déclarations publiques d'intérêts :

Les secrétaires de séance procèdent à la vérification des conflits d'intérêt pour les monographies étudiées. Pour les dossiers à l'ordre du jour de la séance du 12 avril 2022 aucun conflit n'est signalé.

- Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

IV – Préparations pharmaceutiques :

Dans le cadre des activités du Formulaire national, les participants sont invités à exprimer leurs attentes et leurs besoins en termes de préparations pharmaceutiques à standardiser (préparations hospitalières et officinales). Les critères de recensement des besoins nationaux reposent sur la fréquence de réalisation de la préparation et la criticité.

Les informations collectées permettront d'établir un programme de travail au niveau national.

L'intérêt du travail est notamment de permettre l'harmonisation des pratiques et des études de stabilité des préparations. Par ailleurs, il est souligné que les excipients ont une importance majeure dans ce cadre, tout comme les conditions de conservation.

La Directrice informe les participants que des projets de monographies de préparations standardisées de nutrition parentérale pédiatriques sont actuellement en cours d'élaboration pour le Formulaire national. Ces projets qui sont le fruit d'un long travail collaboratif institutionnel feront prochainement l'objet d'une enquête publique.

Elle précise également qu'un travail d'élaboration de préparations hospitalières spéciales (PHS) a été réalisé par un groupe de PUI dont certains participants du CFP font partie ; les modalités de mise à disposition de ces PHS ainsi que la notion d'habilitation est actuellement en cours d'étude en collaboration avec le Ministère de la Santé.

Dans le cadre des activités du Formulaire pédiatrique européen, les participants seront sollicités pour partager leurs pratiques afin de consolider les projets de monographies de préparations pédiatriques en cours d'élaboration, en lien avec l'expert français nommé dans le groupe européen PaedForm.

Il est précisé que ce Formulaire n'est pas obligatoire mais qu'il a pour vocation d'accompagner les Etats membres en mettant à disposition en ligne gratuitement des formules déjà utilisées (Pharmacopée nationales, Formulaires nationaux), pour capitaliser sur les expériences.

Trois monographies sont actuellement disponibles sur la base de données du Formulaire pédiatrique européen accessible à l'adresse suivante : <https://paedform.edqm.eu/home>

Les projets de monographies actuellement en cours d'élaboration seront présentés lors d'une prochaine séance de la formation restreinte « *Préparations pharmaceutiques et pharmacotechnie* ».

Des échanges ont lieu entre les participants sur les différents sujets présentés :

- L'amélioration du lien « ville-hôpital » est évoquée ; en effet, des différences peuvent être observées entre le traitement dispensé à l'hôpital (préparation préparée à la PUI) et celui pris de retour au domicile (préparation prescrite par l'hôpital et réalisée à l'officine) ; par exemple l'utilisation de certains excipients-traceurs tel que le rouge Carmin qui entraîne une différence de couleur de la préparation, peut susciter de l'inquiétude chez les patients. Une standardisation de certaines formules à définir pourrait permettre de gommer ces différences et de sécuriser les préparations.
- Il est également proposé de réétudier certaines formules anciennes souvent prescrites comme le julep gommeux.
- Deux membres se proposent de faire la synthèse des besoins, l'un pour l'officine et l'autre pour l'hôpital.
- Les formules nationales pourront être contrôlées par le laboratoire de l'ANSM sur la base d'une analyse de risque.

Les propositions de formules sont à envoyer sur l'adresse de contact ci-dessous :

Contactspharmacopeefrancaise@ansm.sante.fr

V – Dossiers examinés en séance :

Monographies en enquête publique dans Pharmeuropa 34.1 :

Le choix des monographies étudiées en séance est explicité aux participants :

- Concernant les principes actifs et les produits finis chimiques, aucune nouvelle monographie n'est en enquête publique au Pharmeuropa 34.1 ; parmi les monographies faisant l'objet d'une révision, ce sont les plus importantes et en particulier celles portant sur la recherche des substances apparentées qui ont été retenues.
- Concernant les radio-pharmaceutiques, 2 nouvelles monographies ont été choisies pour étude.
- Il n'a aucune monographie provenant des groupes de galénique dans le Pharmeuropa 34.1.

Les 5 projets de monographies suivants ont donc été étudiés en séance.

Dossiers examinés en séance

CASPOFUNGINE (acétate de.) (3029)

PA/PH/Exp. 7/T (17) 7 ANP R2

La Caspofungine est un lipopeptide cyclique hémisynthétique. L'acétate de Caspofungine fait partie d'une famille d'antifongiques, les echinocandines, qui interfèrent avec la paroi des champignons en inhibant une glucane synthétase. Cet antifongique est utilisé pour les candidoses et les aspergilloses. Il y a 14 spécialités commercialisées en France par 7 fabricants.

Ce sont des poudres pour perfusion IV commercialisés à deux dosages différents de 50 et 70 mg. Les producteurs de substances actives sont situés en Inde et en Chine.

La monographie a déjà été publiée au Parameuropa 31.3 mais l'importance des modifications suite à l'examen des commentaires par le groupe de la Pharmacopée européenne a conduit à une nouvelle publication dans le parameuropa 34.1.

Les modifications portent sur :

- l'ajout de la solubilité dans l'heptane,
- l'identification,
- les substances apparentées : une nouvelle solution témoin préparée par dégradation in situ pour l'identification des substances apparentées, l'ajout de nouvelles exigences sur l'intégration des pics, l'impureté E classée comme non spécifiée.
- un essai de teneur en acide acétique par HPLC a été ajouté,
- un témoin de sensibilité et un seuil de déclaration ont été ajoutés pour la détermination de l'impureté F
- des modifications au niveau du dosage ont été faites : la méthode isocratique a été remplacée par la méthode à gradient de l'essai des substances apparentées.

La présentation de la monographie a été faite par le rapporteur et le co-rapporteur en présence de l'expert français du groupe 7 « antibiotiques » de la Pharmacopée européenne.

Des commentaires d'un industriel ont été reçus.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à l'EDQM :

- Compte tenu du type de dosage (variabilité de la méthode) et des spécifications pour les impuretés (3% max), une teneur de 95-102% sera demandée au lieu des 96-102%.
- Il sera demandé que le chromatogramme des substances apparentées soit bien conservé dans la Knowledge data base.
- Pour l'essai de l'acide acétique, il serait nécessaire de noter le temps de rétention attendu pour l'acide acétique et de préciser les solutions injectées.
- Une remarque est faite dans la liste des impuretés : pour préciser la stéréochimie indéterminée pour l'impureté B la lettre grecque xi en minuscule (ξ) doit être utilisée.

FENBENDAZOLE POUR USAGE VETERINAIRE (1208)

PA/PH/Exp. 10A/T (18) 78 ANP R1

Présentation rapporteur et co-rapporteur

Audition d'un représentant des laboratoires Virbac pour commentaires.

Il s'agit d'une révision de monographie. 9 spécialités de ce vermifuge polyvalent actif sur les nématodes et sur les cestodes du genre *Taenia*.

9 spécialités vétérinaires sont commercialisées en France. 16 ASMF ont été déposés.

Des commentaires d'un Industriel ont été reçus.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à l'EDQM :

Conformité du système : solution témoin (b) :

–*résolution* : au minimum 13,0 entre les pics dus à l'impureté B et au mébendazole (ligne 94)

Une résolution de 10 semble acceptable au vu des rapports des experts.

Calcul des teneurs pour cent :

–*facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 0,4 (ligne 96).

Dans la mesure où les facteurs de réponse et/ou de correction donnés dans les rapports de deux experts sont très différents, peut-être faudrait-il re-vérifier celui qui a été retenu pour l'impureté A et s'il n'en faudrait pas un pour l'impureté C ?

Limites :

–*impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,20 pour cent, (ligne 100)

Il est à noter que sur 18 lots de fenbendazole en provenance de 6 fournisseurs et analysés par les experts, il a été trouvé un lot où l'impureté B est à 0.24% et 3 lots ont été trouvés non-conformes pour l'impureté D (les 3 lots du même fournisseur). En conséquence, les résultats pour le total des impuretés est non-conforme pour deux lots à 0.7 et 0.8% au lieu de 0.5%.

Au cas où des spécifications plus larges soient fixées pour l'impureté D, celle-ci devrait être également spécifiée.

Par ailleurs, un industriel a fait remarquer que seule l'impureté A pouvait répondre à une limite de maximum 0.20%. Ce même industriel suggère de conserver la limite pour impureté B et autre impureté non spécifiée à 0.5% ainsi que le total à 1.0%. Ces données sont confirmées par les résultats disponibles dans les dossiers de l'ANMV.

IMPURETÉS

C. [5-[2-amino-4-(phénylesulfanyl)anilino]-6-(phénylesulfanyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamate de méthyle.

Il convient de vérifier si le nom ne devrait pas être plutôt :

[[6-[6-amino-4-(phénylesulfanyl)anilino]-5-(phénylesulfanyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamate de méthyle

NORGESTREL (0940)
PA/PH/Exp.10B/T (17) 93 ANP

Présentation rapporteur et co-rapporteur
Des commentaires d'un Industriel ont été reçus.

Il s'agit d'une révision de monographie.
L'intérêt de cette monographies et au niveau Européen, puisque des produits sont commercialisés dans d'autres états membres, mais Il n'existe plus de spécialité commercialisée en France depuis 2017 de ce principe actif qui a activité androgénique. Il s'agit d'un progestatif de synthèse dérivé 19-norstéroïde, utilisés notamment comme contraceptif hormonal, seul ou associé à l'éthinylestradiol. En France, les spécialités commercialisées contiennent le lévonorgestrel qui est son isomère actif. Les révisions de la monographie présentent des intérêts au niveau technique pour ce 1^{er} CFP.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à l'EDQM :

ESSAI

Substances apparentées

Le chromatogramme suivant est présenté pour information mais ne sera pas publié dans la Pharmacopée Européenne (lignes 30 et 40).

Les chromatogrammes à 215 nm et 200 nm qui sont annexés dans le projet de révision de la monographie du Norgestrel n'ont pas été obtenus avec les mêmes systèmes chromatographiques (rapporteurs différents), ce qui explique les différences des temps de rétention et de rétention relative entre les deux chromatogrammes. Il serait opportun de stocker dans le Knowledge data base des chromatogrammes obtenus dans les mêmes conditions.

Limites :

–impuretés B, G : pour chaque impureté, au maximum 0,2 pour cent,

Les impuretés spécifiées B et G sont mal résolues, ne faudrait-il pas fixer une limite pour la somme des deux ?

Notes de bas de page

(1) Symmetry Shield RP 8 convient (ligne 117)

Le volume de délai du système chromatographique utilisé devrait être précisé dans le Knowledge data base.

GALLIUM (⁶⁸Ga) oxodotrétotide (solution injectable de.) (3050)

PA/PH/Exp. 14/T (21) 38 ANP

Cette substance est utilisée pour l'examen de tomographie par émission de positons (TEP) en complément d'autres tests diagnostiques pour la localisation des tumeurs neuroendocrines (TNE) exprimant les récepteurs de la somatostatine chez l'adulte et l'enfant.

La substance n'est pas commercialisée en France.

La substance porte également le nom de Gallium (68Ga) DOTATATE.

Un commentaire provenant d'un industriel a été reçu pour ce projet de monographie.

Au vu de la présentation de l'étude faite par le rapporteur et le co-rapporteur ainsi que des échanges qui s'en sont ensuivis avec les participants, les commentaires suivants ont été proposés :

ESSAI

pH :

- La plage de pH est très étendue (de 3,2 à 8,0) : questionner sur la pertinence de cette plage de pH.
- Les 2 références de bandelettes citées en note de bas de page permettent de couvrir les spécifications ; la première référence convient pour les pH allant de 1,7 à 3,8 alors que la seconde permet des déterminations allant de 3,1 à 8,3. La seule première référence ne permet donc pas de couvrir la totalité de la norme ; les 2 références citées sont donc complémentaires.

Oxodotrétotide, gallium oxodotrétotide et autres substances apparentées :

- *Temps de rétention* : Plusieurs méthodes ont été testées lors de l'élaboration du projet de monographie ; le temps de rétention de l'oxodotrétotide et la rétention relative du gallium oxodotrétotide indiqués ne semblent pas correspondre à ceux obtenus avec la méthode isocratique décrite dans la monographie.
- *Chromatogramme* : le chromatogramme du projet pourrait également ne pas correspondre à la méthode isocratique : demander une confirmation pour ces 2 points.
- *Facteur de symétrie* : le pic de l'oxodotrétotide présente une symétrie médiocre et le critère de conformité du système ne décrit pas de spécification pour ce paramètre : faire la remarque.

Impureté A :

Remarque : l'HEPES est utilisée comme tampon lors du procédé de radiosynthèse. Ce réactif est qualifié ici d'impureté au sens d'une impureté de synthèse.

PURETÉ RADIOCHIMIQUE

Chromatographie sur couche mince :

Phase mobile : homogénéiser l'écriture de la phase mobile avec celle indiquée dans la monographie 2482 : « solution d'acétate d'ammonium R à 77 g/L dans de l'eau R,... » vs « solution à 77 g/L d'acétate d'ammonium R dans de l'eau R ».

GALLIUM (⁶⁸Ga) dotanoc (solution injectable de.) (3051)

PA/PH/Exp. 14/T (21) 39 ANP

Cette substance est également utilisée pour l'examen de tomographie par émission de positons (TEP) en complément d'autres tests diagnostiques pour la localisation des tumeurs neuroendocrines (TNE) exprimant les récepteurs de la somatostatine chez l'adulte et l'enfant.

La substance n'est pas commercialisée en France.

La substance porte également le nom de Gallium (68Ga) DOTA-[Nai3]-octréotide.

Un commentaire provenant d'un industriel a été reçu pour ce projet de monographie.

Les commentaires relatifs au pH et à la phase mobile de la CCM de la pureté radiochimique de la monographie 3050 s'appliquent également la monographie 3051.

Date de la prochaine réunion

La date de la prochaine réunion du Comité est le 28 juin 2022.

Il sera précisé ultérieurement si la séance sera plénière ou portera sur une formation restreinte en fonction du contenu du Pharmeuropa 34.2.