

Pôle Pharmacopée, qualité pharmaceutique des
Médicaments chimiques, homéopathiques, à base
de plantes et préparations
Dossier suivi par :
Natacha CHARLIER-BRET / Tél. : 01 55 87 41 34
E-mail : natacha.charlier-bret@ansm.sante.fr
Agnès BERTOCCHI / Tél. : 01 55 87 42 25
E-mail : agnes.berlocchi@ansm.sante.fr
Numéro du document : 20221006_CR_CFP_BIO 3

Comité Français de Pharmacopée « Produits biologiques et thérapies innovantes [CFP BIO] » N°3

Séance du jeudi 06 octobre 2022 de 9h00 à 17h30

Ordre du jour

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis
<p>9h00 – Ouverture de la session en visioconférence</p> <p>I – 9h15 Début de la séance :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Introduction - Tour de table - Déclarations publiques d'Intérêt 	
<p>II – Pharmeuropa 34. 3 [Juillet-Sept 2022] :</p> <p>Présentation par la présidente du groupe GTP de la Ph Eur Analyse des commentaires réceptionnés</p> <ul style="list-style-type: none"> - PA/PH/Exp. GTPT (21) 3 ANP 3186 Médicaments de thérapie génique pour usage humain - PA/PH/Exp. GTPT (21) 12 ANP 5.34 Informations complémentaires sur les médicaments de thérapie génique pour usage humain - PA/PH/ Exp. RCGT (22) 2 ANP Raw material 5.2.12 Matières premières d'origine biologique utilisées pour la production des médicaments à base des cellules et des médicaments de thérapie génique 	Pour avis
<p>- Délibération membres CFP et ANSM</p>	Pour avis

Page 1 sur 8

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis
12h30 – Pause déjeuner	
13h30 – Ouverture de la session en visioconférence Reprise des dossiers du Pharmeuropa 34.3	
Présentation par le rapporteur - Tétracosactide PA/PH/Exp. 6/T (21) 53 ANP Modification de l'essai des peptides apparentés	Pour avis
- Délibération membres CFP et ANSM	Pour avis
Information sur les autres dossiers au Pharmeuropa : - Héparine sodique PA/PH/Exp. 6/T (21) 19 ANP R1 - Héparine calcique PA/PH/Exp. 6/T (21) 20 ANP R1 - Nadroparine calcique PA/PH/Exp. 6/T (22) 32 ANP	Pour information
III – Sujet « Activité de l'eau / AW » Présentation	Pour avis
- Délibération membres CFP et ANSM	-
17h30 - Fin de la réunion	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent		Absent /excusé
		Matin	AP Midi	
Membres				
BLOUIN Véronique	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COLIAT Pierre	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
COLIN Thierry	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DAYAN-KENIGSBERG Jacqueline	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DECOUSSER Jean-Winoc	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DOUZIECH EYROLLES Laurence	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUFOUR Nicolas	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUVAL Raphaël	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FAIVRE Lionel	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LORTEAU Céline	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MONTRIBOT-ALBINO Anthia	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
NIEL Philippe	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERSON Jean-Marc	Membre Et Président du Gp 15V ph Eur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIROT Fabrice	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
RAGON Alain	Membre du CFP Chimie / Invité	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent		Absent /excusé
ANSM				
BERTOCCHI Agnès	Evaluateur scientifique pharmacopée DMS Pôle2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHARLIER-BRET Natacha	Evaluateur scientifique pharmacopée DMS Pôle2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUFFOUR Marie-Thérèse	Evaluateur DMS Pôle1, Présidente gp GTP Ph Eur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANNEQUIN Marie-Christine	Evaluateur référent DMS Pôle1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAITENAZ Solène	Evaluateur DEI Pôle1 et expert gp CTP Ph Eur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RIDOUX Valérie	Scientifique CTROL Montp et expert gp GTP Ph Eur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SALOMON Valérie	Directrice DMS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

I. Introduction

Une rapide introduction sur l'ordre du jour est faite.

- Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

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

- Tour de table

11 membres sur 14 étaient présents (3 excusés). Un expert du CFP Chimie était invité et présent l'après-midi, notamment pour le sujet d'activité de l'eau.

Le quorum est donc bien atteint.

Des participants ANSM étaient également présents, certains avaient largement contribué aux commentaires.

Les commentaires sur la première monographie [3186 Médicaments de thérapie génique pour usage humain](#) étant très nombreux nous avons modifié l'ODJ et différé l'examen de la monographie 5.34 en fin d'après-midi.

II. Pharmeuropa 34. 3 [Juillet - octobre 2022]

Présentation par la présidente du groupe GTP de la Ph Eur, Analyse des commentaires réceptionnés

- **Dossier 1 : PA/PH/Exp. GTPT (21) 3 ANP 3186 Médicaments de thérapie génique pour usage humain** Il s'agit d'un nouveau chapitre à la Pharmacopée Européenne ayant le statut de « Monographie Générale », ce qui constitue un statut obligatoire.

Cette monographie générale 3186 définit les exigences applicables à la production et au contrôle des médicaments de thérapie génique. Elle est partiellement issue du chapitre général [5.14. Médicaments de transfert génétique pour usage humain](#) (abrogation dès parution du 5.34 et du 3186) qui a été élaboré en 2006 à une époque où aucun produit de ce type n'avait encore été approuvé sur le marché européen. Une mise à jour a donc été nécessaire. La « **Note relative à la monographie** » formulée dans le document Pharmeuropa référencé ci-dessus explique clairement les ajouts effectués et il est conseillé de s'y référer pour une explication complète.

Une présentation de la présidente du groupe GTP (ANSM) de la Pharmacopée Européenne a permis un exposé clair aux membres du CFP BIO.

De très nombreux commentaires ont été réceptionnés et analysés en séance. Pour bon nombre d'entre eux, ils se référaient à la version française de la monographie et souvent d'ordre éditoriaux.

L'exercice de relecture de la version française a montré son intérêt majeur pour une cohérence des versions française et anglaise entre elles, sachant que l'opposabilité des 2 versions est identique, il est donc indispensable d'avoir une version française très claire et conforme à la version anglaise.

Les commentaires ne seront pas détaillés dans le compte rendu car trop nombreux et majoritairement de nature éditoriale. L'équipe Pharmacopée Bio reste toutefois disponible pour répondre à toute question.

Exemple de commentaire : « Gene Therapy Medicinal Products (GTMP) » est traduit par « Les produits de thérapie génique » mais en français, cela doit être traduit par « Les médicaments de thérapie génique ».

Cent trente-huit commentaires ont été transmis à la Pharmacopée Européenne par l'ANP France.

- **PA/PH/Exp. GTPT (21) 12 ANP 5.34**

Informations complémentaires sur les médicaments de thérapie génique pour usage humain

Pour information, ce dossier a fait l'objet d'une modification de l'ODJ et a été reporté en fin d'après-midi car la monographie précédente a été analysée jusque 13h20.

Ce chapitre 5.34 in fine vise à remplacer le chapitre 5.14. **Médicaments de transfert génétique pour usage humain** dont certaines parties ont migré dans la monographie générale **3186**.

Comme pour le dossier précédent, la « **Note relative à la monographie** » formulée dans le document pharneuropa référencé ci-dessus explique clairement les ajouts effectués et il est conseillé de s'y référer pour une explication complète.

En résumé, les sections 1 « **Vecteurs plasmidique pour usage humain** », 2 « **Cellules bactériennes utilisées pour la production de vecteurs plasmidiques pour usage humain** », 4 « **vecteurs adénoviraux pour usage humain** » et 5 « **vecteurs Poxviraux pour usage humain** » sont identiques à celles du chapitre 5.14 (à l'exception de changements limités pour la section 1).

La section 6 sur les « **vecteurs dérivés des retroviridae** » a été considérablement révisée et une nouvelle section (3) sur les « **cellules bactériennes génétiquement modifiées pour usage humain** » a été créée.

Les parties conservées du 5.14 n'ont pas été révisées et feront l'objet d'une autre mise en enquête publique. Le groupe de travail de la Ph Eur y travaille actuellement. Toutefois les commentaires que nous avons reçus ont été transmis après analyse par l'ANP française à la Pharmacopée Européenne. Certains commentaires seront donc éventuellement à renouveler lorsque le chapitre sera remis en enquête.

De très nombreux commentaires ont été réceptionnés et analysés en séance. Pour bon nombre d'entre eux, ils se référaient à la version française de la monographie et souvent d'ordre éditoriaux.

Cent cinquante-trois commentaires ont été transmis à la Pharmacopée Européenne par l'ANP France.

- **Dossier 2 : PA/PH/ Exp. RCGT (22) 2 ANP Raw material 5.2.12**

Matières premières d'origine biologique utilisées pour la production des médicaments à base des cellules et des médicaments de thérapie génique

Les modifications concernaient le retrait d'une phrase « *ce chapitre général est publié à titre d'information* » car ce chapitre mentionné dans la monographie 3186 devient d'application obligatoire dans le cadre de cette monographie.

La « **Note relative à la monographie** » formulée dans le document Pharneuropa référencé ci-dessus explique clairement les ajouts effectués et il est conseillé de s'y référer pour une explication complète.

Un seul commentaire a été transmis à la Ph Eur bien qu'en dehors de l'objet de la révision.

- **Dossier 3 : PA/PH/Exp. 6/T (21) 53 ANP Tétracosactide**

La présentation et l'analyse de la monographie a été faite par un membre désigné comme rapporteur. Le Tétracosactide est un peptide de synthèse de 24 acides aminés correspondant aux 24 premiers résidus de la corticotropine humaine. Il augmente la sécrétion des hormones corticoïdes par les surrénales.

L'essai des substances apparentées a été remplacé pour permettre une meilleure sélectivité. Cette méthode a été testée et validée au sein du groupe européen. Le profil d'impuretés a été revu et de nouvelles spécifications sont proposées. La somme totale des impuretés est maintenant de 5% au lieu de 9%. Il est donc demandé de resserrer la teneur qui est actuellement de 90 à 102 %.

Une erreur sur la liste de transparence dans la version anglaise a également été signalée : L'impureté H dans la version anglaise doit être endo-13a-glycin-tetracosactide et non endo-4a-(glutamic acid)-tetracosactide. La version française est correcte.

Aucun commentaire n'avait été reçu d'organismes extérieurs.
Les deux remarques faites en séance seront envoyées à l'EDQM.

- Dossier 4 : Information sur les autres dossiers au Parmeuropa :

Héparine sodique PA/PH/Exp. 6/T (21) 19 ANP R1

Héparine calcique PA/PH/Exp. 6/T (21) 20 ANP R1

Essentiellement deux révisions ont été apportées aux monographies Héparine calcique et Héparine sodique.

- Le libellé du paragraphe production a été modifié pour permettre une meilleure compréhension du texte qui avait déjà été révisé au Parmeuropa 33.3. Les demandes de précision et les commentaires ont été pris en compte pour cette nouvelle version. Celle-ci précise la nécessité de vérifier l'absence de contamination par des espèces autre que le porc. La technique PCR est citée, elle est suffisamment sensible pour détecter les contaminations et permet également de déterminer la présence d'ADN porcin. Le procédé de production entraînant une destruction de l'ADN, il est spécifié que l'étape du procédé à laquelle le test est réalisé, doit être maîtrisée afin que l'ADN présent soit encore en quantité suffisante. Une limite de détection de la méthode est introduite.

Dans la Note explicative de la monographie publiée au Parmeuropa se trouve un lien vers un document disponible sur le site de l'edqm (Parmeuropa) et qui explique ce point. (https://pharmeuropa.edqm.eu/media/homepage/documents/2022/06/21/Heparin_EN.pdf)

- la deuxième révision concerne le dosage des protéines résiduelles. La limite actuelle est de 0,5%, il est proposé de l'abaisser à 0,1%. C'est un marqueur de qualité et l'USP imposant déjà cette limite de 0,1%, la plupart des fabricants l'applique déjà.

En France, un fabricant d'héparine nous a contactés pour nous signaler qu'un fournisseur d'héparine sodique sur quatre a des lots qui seraient limites pour cette spécification et que deux fournisseurs d'héparine calcique sont régulièrement au-dessus de cette limite. Une investigation devra être faite auprès de ces fournisseurs.

Le commentaire du fabricant a été transmis à la Pharmacopée Européenne par l'ANP France.

Nadroparine calcique PA/PH/Exp. 6/T (22) 32

La Nadroparine est une héparine de basse masse moléculaire. La monographie utilise des tests décrits dans la monographie 828 *héparines de basse masse moléculaire*, notamment pour le test d'identification C qui évalue la distribution de masse moléculaire. Suite à une modification du référentiel utilisé pour ce test dans la monographie, les résultats de dosage ce sont trouvés un peu différents et les spécifications ont dû être modifiées. Suite à une demande de variation des dossiers d'AMM, les spécifications ont été modifiées dans la monographie. Il s'agit d'une demande d'origine française.

Aucun commentaire reçu pour cette monographie.

III. Dossier thématique : « Activité de l'eau / AW »

Deux présentations généralistes sur l'activité de l'eau ont été présentées.

L'activité de l'eau (AW) est l'un des paramètres principaux concernant la conservation (shelf life) d'un produit, qu'il soit alimentaire, pharmaceutique, cosmétique. La mesurer, permet de contrôler et d'optimiser un procédé de fabrication et de conservation pour lui assurer une stabilité mécanique, physique, chimique et microbiologique.

La mesure de l'activité de l'eau est déterminante pour la qualité et la sécurité sanitaire d'un produit, et plus particulièrement s'il est non stérilisé ou conservé dans un milieu non stérile.

L'activité de l'eau ou AW représente l'eau libre contenue dans un produit :

- L'activité de l'eau (AW) indique la disponibilité de l'eau d'un composé pour des réactions chimiques, biochimiques, un changement d'état ou un développement de micro-organismes.
- $AW \neq \text{taux humidité} \left(\frac{\text{masse eau}}{\text{masse totale}} \right)$

Il ne s'agit pas d'une mesure de teneur en eau appelée aussi taux d'humidité, mais de la disponibilité de cette eau.

La teneur en eau ne suffit pas à qualifier un produit en regard de son aptitude à la conservation.

- L'activité de l'eau (AW) correspond au rapport entre la pression de la vapeur d'eau d'un composé (pression de la vapeur d'eau à la surface) et la pression de la vapeur d'eau pure à la même température.

$$AW = \frac{\text{pression partielle de l'eau à } \theta^\circ}{\text{pression partielle de l'eau pure à } \theta^\circ}$$

En terme Mathématique, l'activité de l'eau correspond au rapport entre le nombre de molécules d'eau disponible n_w d'un composé et le nombre total des molécules du composé (loi de Raoult)

$$AW = \frac{n_w}{n_w + \sum n_x}$$

L'activité de l'eau s'exprime par une valeur de **0 à 1**. L'eau pure ayant une valeur d'activité de l'eau de **1**.

La mesure de l'activité de l'eau est beaucoup plus précise que la mesure de teneur en eau concernant la maîtrise de la qualité et de la sécurité sanitaire. La valeur d'activité de l'eau est une valeur de surface.

La première présentation a donné des informations concernant le principe des techniques de mesures ainsi que leurs avantages et inconvénients. Le temps de mesure dépend de la technologie utilisée et des caractéristiques de l'échantillon.

- **Capteur capacitif et capteur résistif**

Capacitif : Un polymère hygroscopique est utilisé en tant que diélectrique. Ce polymère absorbe ou rejette une certaine quantité d'eau en rapport avec l'activité de l'eau de l'échantillon mesuré. La variation de capacité électrique résultante permet d'en déduire l'activité de l'eau de l'échantillon.

Résistif : Mesure de la résistance électrique d'un capteur composé d'un sel hygroscopique.
Durée 5 min

- **Capteur de point de rosée (dew point) par miroir refroidi**

Un miroir, couplé avec un module thermoélectrique et une sonde de température, est refroidi jusqu'à l'apparition de rosée en son centre. L'apparition de rosée est détectée au moyen d'un photodétecteur. La régulation de la quantité de vapeur d'eau à une valeur constante permet de déterminer la température de point de rosée puis d'en déduire l'activité de l'eau de l'échantillon ;
Durée 5 min à plusieurs heures pour les produits pauvres en eau.
Considérée comme la méthode de référence.

- **Capteur à diode laser accordable**

Cette technologie appelée TDLAS pour « Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy », est de type spectrométrie d'absorption où le spectre est ici extrêmement étroit et centré sur une longueur d'onde spécifique à la détection de l'eau en phase gazeuse.

Durée 1 min.

Nouvelle technologie avec moins de recul.

De nombreux dossiers très riches en informations se trouvent sur internet de fabricants d'appareillage. Certains leaders dans ce domaine développent des appareillages pour une utilisation donnée ou un type de produit donné (surtout en agro-alimentaire).

L'activité de l'eau est en effet très utilisée en agro-alimentaire comme un outil limitateur de la croissance microbienne. Cette mesure est faite sur quasiment tous les produits.

En pharmaceutique **Tim Sandle & col**, avril 2016 a publié un article intéressant « *The Importance of Water Activity for Risk Assessing Pharmaceutical Products* ».

Il existe un impact de l'AW sur les microorganismes et une « AW minimale » peut être définie pour chaque espèce microbienne. Les valeurs pour les bactéries sont une activité de l'eau allant de 0,75 à 0,99 donc en dessous de 0,75 / 0,80, les bactéries ne poussent pas.

Certains champignons ont une AW de 0,61, 0,62 pour les levures.

Donc en dessous de 0,6 il n'y a pas de multiplication microbienne.

Des tableaux sont disponibles dans la littérature (J A Troller par exemple) et dans l'USP <1112 > (voir capture d'écran ci-dessous).

Table 1. Water Activities (a_w) Required to Support the Growth of Representative Microorganisms

Bacteria	Water Activity (a_w)	Molds and Yeast	Water Activity (a_w)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.97	<i>Rhizopus nigricans</i>	0.93
<i>Bacillus cereus</i>	0.95	<i>Mucor plumbeus</i>	0.92
<i>Clostridium botulinum</i> , Type A	0.95	<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	0.92
<i>Escherichia coli</i>	0.95	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0.90
<i>Clostridium perfringens</i>	0.95	<i>Paecilomyces variotti</i>	0.84
<i>Lactobacillus viridescens</i>	0.95	<i>Penicillium chrysogenum</i>	0.83
<i>Salmonella</i> spp.	0.95	<i>Aspergillus fumigatus</i>	0.82
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.94	<i>Penicillium glabrum</i>	0.81
<i>Bacillus subtilis</i>	0.90	<i>Aspergillus flavus</i>	0.78

Table 1. Water Activities (a_w) Required to Support the Growth of Representative Microorganisms (continued)

Bacteria	Water Activity (a_w)	Molds and Yeast	Water Activity (a_w)
<i>Micrococcus lysodeikticus</i>	0.93	<i>Aspergillus niger</i>	0.77
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.86	<i>Zygosaccharomyces rouxii</i> (osmophilic yeast)	0.62
<i>Halobacterium halobium</i> (halophilic bacterium)	0.75	<i>Xeromyces bisporus</i> (xerophilic fungi)	0.61

Remarques : lire « *Micrococcus lysodeikticus* » (faute de frappe USP)
Aspergillus niger est remplacé par *Aspergillus brasiliensis* à la Ph Eur

AW et forme galénique : l'USP 1112 (extrait) donne les résultats suivants :

Types de Produits	AW	Contaminants potentiels
Inhalateur nasal	0,99	Bactéries Gram -
Anti acides	0,99	Bactéries Gram -
Crèmes	0,97	Bactéries Gram +
Liquides oraux	0,90	Bactéries Gram + & champignons
Suspensions orales	0,87	Champignons
Onguents et baumes	0,55	Non
Tabletées compressées	0,36	Non
Suppositoires	0,30	Non

D'où tout l'intérêt d'avoir un AW < 0,6 pour la conservation microbienne des produits.

Eléments de Bibliographie :

- **ISO 21807 : 2004** ; Microbiologie des aliments – Détermination de l'activité de l'eau
- **Tim Sandle** The importance of water activity for risk assessing pharmaceutical products, J Pharm Microbiol. 2016, 2:1.
- **2.9.39 Ph Eur** « Interaction eau-solide : détermination des isothermes de sorption désorption **et de l'activité de l'eau** »
- Chapitre **<1112> de l'USP** « Application of water activity determination to non-sterile pharmaceuticals products »
- Monographie **<51> de l'USP** « Antimicrobial effectiveness testing » équivalente du chapitre 5.1.3 (efficacité de la conservation antimicrobienne) mais ne s'applique qu'aux produits aqueux (excluant les produits définis comme activité en eau $AW < 0,6$).

Une question est posée en séance sur les implications que cela pourrait avoir sur les médicaments pour usage parentéral pour lequel le test de stérilité est requis.

Pour les préparations injectables, les normes de stérilité font partie des obligations quoiqu'il en soit.

Un des membres soulève le cas de nouvelles formes pharmaceutiques en vétérinaire qui pourraient bénéficier de l'étude du paramètre AW.

Un autre membre attire l'attention sur les futures politiques de retrait des emballages en plastique qui pourrait rendre pertinent la mesure généralisée du AW au cours du développement pour optimiser sa baisse et ainsi favoriser la conservation.

Avoir à la Pharmacopée Européenne un texte sur l'activité de l'eau plus orienté « conservation anti microbienne » semble être un ajout intéressant. Les membres du CFP BIO ont montré un vif intérêt pour le sujet.

Conclusion : Une demande d'addition au programme de travail sera portée à la Pharmacopée Européenne. Il sera proposé de prendre exemple sur le chapitre **<1112>** « *Application of water activity determination to non-sterile pharmaceuticals products* »