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 : 20230629_CR_CFP_BIO 4

Comité Français de Pharmacopée « Produits biologiques et thérapies innovantes [CFP BIO] » N°4

Séance du jeudi 29 juin 2023 de 9h15 à 18h

Ordre du jour

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis
<p>9H15 – Ouverture de la session en visioconférence</p> <p>I – 9h30 Début de la séance :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Introduction - Tour de table - Déclarations Publiques d'Intérêt 	
<p>II – 9h40 Activités de la Pharmacopée Eur / Retour d'informations</p>	Pour Info
<p>III –10h15 Parmeuropa 35.2 [Avril –Juin 2023] :</p> <p>Présentation par un expert du gp BACT de la Ph Eur, Membre du CFP Bio Analyse des commentaires réceptionnés</p> <p>- PA/PH/Exp. BACT/T (22) 1 ANP 5.31 Substances actives et médicaments à usage humain et vétérinaire utilisés en phagothérapie</p> <hr/> <p>Présentation par la présidente du groupe GTP de la Ph Eur, ANSM Analyse des commentaires réceptionnés</p> <p>- PA/PH/EXP.GTPT/T (22) 7 ANP 5.34 Informations complémentaires sur les médicaments de thérapie génique pour usage humain / sections : 1- vecteurs plasmidiques pour usage humain,</p>	Pour Avis

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis
<p>2- cellules bactériennes pour la production de vecteurs plasmidiques pour usage humain, 4- vecteurs adénoviraux pour usage humain, 5- vecteurs poxviraux pour usage humain.</p> <p>13h50 - Ouverture de la session en visioconférence</p> <p>IV – 14h00 à 17h00 Dossiers à examiner en séance (suite) :</p> <p>Présentation par un expert du groupe 15V de la Ph Eur, Membre du CFP Bio Analyse des commentaires réceptionnés</p> <p>- PA/PH/EXP. 15V/T (21) 34 ANP 0062 Vaccins pour usage vétérinaire</p> <p>- PA/PH/Exp. 15V/T (21) 35 ANP 5.2.6 Évaluation de l'innocuité des vaccins et immunosérums vétérinaires</p> <p>- PA/PH/Exp. 15V/T (21) 36 ANP 5.2.7 Évaluation de l'efficacité des vaccins et immunosérums vétérinaires</p> <hr/> <p>AUTRES SUJETS :</p> <p>- PA/PH/Exp. 6/T (21) 61 ANP 3131 Enoxaparine sodique (préparation injectable d')</p> <p>- PA/PH/Exp. 6/T (23) 1 ANP 0579 Aprotinine (solution concentrée d')</p> <p>- Délibération membres CFP et ANSM</p> <p>17h00 - Fin de la réunion</p>	Pour Avis

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent		Absent /excusé
		Matin	AP Midi	
Membres				
BLOUIN Véronique	Membre	☒	☒	☐
COLIAT Pierre	Membre	☐	☐	☒
COLIN Thierry	Membre	☒	☒	☐
DAYAN-KENIGSBERG Jacqueline	Membre	☐	☐	☒
DECOUSSER Jean-Winoc	Membre	☒	☐	☐
DOUZIECH EYROLLES Laurence	Membre	☒	☒	☐
DUFOUR Nicolas	Membre	☒	☒	☐
DUVAL Raphaël	Membre	☐	☐	☒
FAIVRE Lionel	Membre	☐	☐	☒
LORTEAU Céline	Membre	☒	☒	☐
MONTRIBOT-ALBINO Anthia	Membre	☒	☒	☐

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent		Absent /excusé
NIEL Philippe	Membre	☒	☒	☐
PIROT Fabrice	Membre	☒	☒	☐
ANSM				
BERTOCCHI Agnès	Evaluateur scientifique pharmacopée DMS Pôle2	☒	☒	☐
CHARLIER-BRET Natacha	Evaluateur scientifique pharmacopée DMS Pôle2	☒	☒	☐
DUFFOUR Marie-Thérèse	Evaluateur DMS Pôle1, Présidente gp GTP Ph Eur	☒	☒	☐
LOPEZ Sandra	Evaluateur DMS	☒	☒	☐
RIDOUX Valérie	Scientifique CTROL Montp et expert gp GTP Ph Eur	☒	☒	☐
CLOSSON-CARELLA Violaine	Evaluateur DEI- présidente groupe CTP	☒	☒	☐
PLANA Michèle	CTROL expert gp MYC et BET	☒	☒	☐
MORGEAUX Sylvie	CTROL	☒	☒	☐
GARCIA Dominique	CTROL expert gp 15 et ARNm	☒	☒	☐
SALOMON Valérie	Directrice DMS	☐	☐	☒

I. Introduction

La séance est ouverte par les secrétaires de séances.
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

9 membres sur 13 étaient présents (4 excusés).

Le quorum est donc bien atteint.

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

Les commentaires sur la première monographie [5.31 Substances actives et médicaments à usage humain et vétérinaire utilisés en phagothérapie](#) étant très nombreux, l'ODJ est modifié et l'examen de la monographie 5.34 différé à l'après-midi.

II. Activités de la Pharmacopée Eur / Retour d'informations

Les secrétaires de séance ont présenté les informations de la Pharmacopée Européenne depuis le dernier Comité du 6 octobre 2022 : Suivi des sujets présentés dans les comités précédents et présentation des actualités dont les nouveaux groupes de la Ph. Eur. :

Juillet 2022 :

mRNAVAC : Vaccins à ARN messenger pour usage humain

Avril 2023 :

HTS : «High Throughput Sequencing» for the detection of extraneous agents
= séquençage haut débit pour la détection des agents étrangers

En charge du chapitre général 2.6.41

ALU : Aluminium dans les solutions de nutrition parentérale,

EXS :	« Excipient Strategy » stratégie relative aux excipients,
aQbD :	« Analytical quality by design » qualité par la conception en matière analytique,
NANO :	Nanomédicaments (ex nanoparticules, formulations liposomales ...) avril 2023

Des représentants français sont nommés pour chacun de ces groupes.

III. Monographies au Pharmedropa 35. 2

Dossier 1 : 5.31 Substances actives et médicaments à usage humain et vétérinaire utilisés en phagothérapie PA/PH/Exp. BACT/T (22) 1 ANP

Présentation par un expert du groupe BACT

Depuis 2013 où l'OMS fait une alerte incisive sur le problème de l'antibio-résistance (« *Without urgent action, we are heading for a post-antibiotic era, in which common infections and minor injuries can once again kill* », M. CHAN, DG de l'OMS), la phagothérapie est devenue un sujet à l'EMA en 2015, à l'ANSM en 2016 avec des usages compassionnels, en Belgique à l'hôpital de la Reine Astrid, producteurs de phages et enfin fin 2020 à la Pharmacopée Européenne avec la création d'un groupe de travail « BACT » en charge de ce chapitre 5.31 mis en enquête publique.

Le plan du chapitre (chapitre général) se déroule comme suit :

MPT = Médicaments utilisés en phagothérapie

1. DÉFINITION

2. PRODUCTION

2-1. DISPOSITIONS GÉNÉRALES

2-2. BANQUE DE CELLULES BACTÉRIENNES PRIMAIRE ET BANQUE DE CELLULES BACTÉRIENNES DE TRAVAIL

- Pureté microbienne. Identification. Viabilité. Sensibilité aux phages. Absence de phages délétères.

2-3. PHAGES UTILISÉS POUR LA PRODUCTION DE MPT

- Identification. Pureté des phages. Activité. Stérilité

2-4. PRODUCTION ET PURIFICATION

Identification. Activité. Contrôle microbiologique. Réactifs résiduels. Impuretés et contaminants issus des cellules hôtes.

2-5. LOT FINAL

Aspect. Identification. Activité. Stérilité. Qualité microbiologique.

Pyrogénicité. Teneur en eau. pH

2-6. PRODUIT ADAPTÉ

3. ÉTIQUETAGE

Un point important est à relever à la 4 ème ligne du texte dont il sera question plus tard dans le compte rendu.

« *Les dispositions du chapitre n'excluent pas l'utilisation de méthodes alternatives de production et de contrôle acceptables par l'Autorité compétente, par exemple l'utilisation d'un système acellulaire.* ». Un avantage serait l'absence de prophage, transduction...

Le paragraphe 2.6 consiste à la mise en place d'un processus d'adaptation d'un bactériophage via des cycles de répliquions sur une bactérie pour laquelle initialement un phage est peu actif avec au final, un gain d'activité sur la souche ciblée.

Pour information, un chapitre général 2.7.38 / Bacteriophage potency determination (Commission Européenne de Pharmacopée juin 2023) a été ajouté au programme de ce groupe. Ce chapitre définira une ou des méthodes cadrées permettant d'évaluer l'activité

thérapeutique du produit fini de manière homogène pour les différents producteurs de phage.

Analyse des commentaires réceptionnés

Le bilan final porte à une trentaine de commentaires français et 69 commentaires anglais **retenus** puis rapportés à la Ph Eur depuis la réunion du CFP Bio. Ceux-ci ont été revus collégalement au cours du CFP Bio, en premier lieu sur la version française (avec un outil en français de la Ph Eur) et en deuxième partie sur la version anglaise et l'outil Ph Eur dédié. Les commentaires reçus en anglais, ont été analysés en anglais et rapportés dans l'outil anglais de la Ph Eur..

Il a été souligné que le chapitre 5.31 est écrit pour l'usage humain et vétérinaire.

Le détail des commentaires ne seront pas présentés dans ce compte rendu de manière exhaustive mais des points de discussion importants sont rapportés ci-dessous :

- L'utilisation de la terminologie « **système de lot de semence** » pour les phages plutôt que la terminologie « banque de phage » comme c'est le cas pour les vaccins (et les phages sont bien des virus de bactéries) a été proposé. Cet intitulé permet de plus de ne pas confondre avec la banque bactérienne utilisée pour produire le phage.

Il a été précisé que dans le domaine des vaccins, on ne parle pas de banque de travail mais de « lot de semence de travail (Phage working seed lot en anglais) ». Ce libellé est d'ailleurs déjà présent à un endroit du chapitre.

- Evocation d'un système de « **cellules de fin de production** » tel que pratiqué pour les vaccins viraux ainsi qu'en thérapie génique. Il s'agit de faire une expansion supplémentaire de 7 jours sur lesquelles les tests sont pratiqués sur ces cellules plutôt que sur la banque cellulaire de travail.

- Le séquençage total du génome (**NGS/HTS**) est la méthode de choix plus que les méthodes phénotypiques ou génomiques Cette méthode sera proposée en premier lieu dans tout le texte.

"The bacterial strain is characterised by suitable genotypic methods (preferably whole genome sequencing) and as appropriate by suitable phenotypic (biochemical, mass spectrometry ...)"

Il est rappelé que la spectrométrie de masse est une méthode phénotypique.

- Des commentaires nous sont parvenus sur des productions non pas sur cellule bactérienne mais via un système d'expression acellulaire (CFE: Cell Free Expression) ; Ce n'est plus un bactériophage qui sert à ensemercer un réacteur contenant sa bactérie hôte mais l'ADN d'un phage qui est injecté dans la réaction et permet de produire des virions.

Le chapitre 5.31 mentionne dans son introduction « *Les dispositions du chapitre n'excluent pas l'utilisation de méthodes alternatives de production et de contrôle acceptables par l'Autorité compétente, par exemple l'utilisation d'un système acellulaire.* »

In fine, cela autorise donc l'utilisation de tels systèmes de production.

Après présentation aux membres (13 experts) du Comité Français de Pharmacopée des produits biologiques et thérapies innovantes et aux évaluateurs de l'autorité compétente française (ANSM) et les conclusions des experts et des évaluateurs de l'ANSM, il a été décidé de ne pas intégrer l'ensemble des « commentaires et suggestions » sur la production sur système acellulaire, le chapitre général 5.31 n'ayant pas été travaillé pour ce type de production.

Il nous a semblé toutefois d'une haute importance d'informer le groupe de travail « BACT » et les membres de la Ph Eur des commentaires reçus pour prise de connaissance et décision et un dossier séparé a été transmis à la Ph Eur. Ce dossier comporte un argumentaire en 1ère partie et une seconde partie avec tous les commentaires intégrés dans le texte original tel qu'habituellement transmis via la plateforme dédiée de la Ph Eur nommée « DRT ». Ainsi le groupe BACT sera parfaitement informé des commentaires réceptionnés sur ce sujet.

Une question annexe nous a été posée sur le statut de l'ADN de phage et /ou un plasmide qui sert à ensemercer le réacteur, sont-ils considérés comme des matières premières comme ce qui est indiqué dans chapitre 5.2.12 / [Matières premières d'origine biologique utilisées pour la production des médicaments à base de cellules et des médicaments de thérapie génique.](#)

Faut-il être BPF ou un système de qualité de l'entreprise productrice suffit-elle ?

L'ensemble des commentaires ayant été travaillés après le CFP, ce sujet n'a pas été traité en comité. Une réponse sera donnée ultérieurement au demandeur par l'ANP.

- Des commentaires nous ont été transmis sur la notion de « **banque de Phage** » avec pour avantage un large spectre de couverture anti bactérienne. Ce système de banque déjà proposé par une société du nom « Adaptiv Phage Therapeutics » avec plusieurs phages est autorisé aux USA par la FDA dans le cadre d'essais cliniques (expanded access).

En France, la production est basée sur des phages unitaires qui peuvent ensuite être associés de manière extemporanée sous la responsabilité d'un pharmacien hospitalier, via la réglementation des préparations magistrales. Il n'y a pas de mélange de substances actives (banques de polyphage) à ce jour considérant que les processus analytiques de contrôle de qualité (pureté, activité par exemple) seraient in fine plus complexes que pour des phages uniques.

Après questionnement, il a été décidé de transmettre les commentaires pour information de la Ph Eur dans un dossier séparé.

Au cours de la discussion, il a été précisé que la notion de personnalisation pour un patient donné n'existe pas encore dans la réglementation pour l'humain.

Qualification / caractérisation. La terminologie pharmacopée serait plutôt « caractérisée » que « qualifiée ».

La technologie de recherche de contamination de la banque bactérienne a fait l'objet de discussion sur le libellé concernant la pureté microbienne : « *L'absence de contaminants microbiens est déterminée par étalement sur boîte ou par d'autres méthodes appropriées.* ». L'ouverture à toute méthode appropriée a été adoptée au final. L'état de l'art de la bactériologie pourra faire l'objet d'utilisation d'une autre méthode que le dénombrement sur boîte si besoin. A noter, pour les banques de plasmide en thérapie génique, le libellé est similaire.

Les gènes de résistances plasmidiques ou génomiques doivent être analysés et évités.

Un certains nombres de commentaires ont été traités en différé du CFP par l'équipe de l'ANP française.

Dossier 2 - 5.34 Informations complémentaires sur les médicaments de thérapie génique pour usage humain PA/PH/EXP.GTPT/T (22) 7 ANP

Le travail a porté sur les sections qui n'avaient pas été révisées lors de l'enquête publique dans pharmeropa 34.3 d'octobre 2022 et qui concernent des médicaments qui ne sont pas commercialisés. Il a porté également sur les évolutions technologiques.

En premier lieu, il est rappelé que le chapitre 5.34 doit être lu conjointement avec la monographie générale 3186 qui sera opposable aux produits déjà commercialisés. Pour rappel, c'est une deuxième enquête publique (35.2) qui a porté sur le chapitre 5.34.

Seules les sections citées ci-dessous (qui n'ont pas encore été révisées) étaient à commenter car une mise en enquête publique récente a déjà permis l'analyse des autres parties du chapitre 5.34. (Voir CR du CFP BIO du 6 Oct. 2022) :

- 1- vecteurs plasmidiques pour usage humain,
- 2- cellules bactériennes pour la production de vecteurs plasmidiques pour usage humain,
- 3- vecteurs adénoviraux pour usage humain,
- 5- vecteurs poxviraux pour usage humain,

Présentation par la présidente du groupe GTP de la Ph Eur, et évaluatrice à l'ANSM.

Après un historique rapide de la monographie, il nous a été présenté les modifications du chapitre général 5.34 depuis la dernière publication. Elles concernent les chapitres cités ci-dessus. Pour rappel, le chapitre **5.34** qui reprend des parties entières de l'ancien chapitre **5.14 /médicaments de transfert génétique pour usage humain** (04/2019) et la monographie générale **3186 /Médicaments de thérapie génique pour usage humain** mis en enquête publique conjointement ont été examinés au CFP BIO d'octobre 2022 suite au pharmeropa 34.3 (juillet 2022).

Concernant le chapitre mis en enquête publique cette fois ci, les principales modifications ont porté sur :

Vecteurs plasmidiques pour usage humain /

- exclusion des beta lactamines et la streptomycine du procédé de sélection
- les méthodes de détermination de la concentration en ADN ne sont plus autant détaillées que dans l'ancien chapitre 5.14 pour laisser le choix au fabricant de prendre la méthode la plus adaptée à son produit.
- contrôle des réactifs résiduels (récolte purifiée)
- ajout de l'expression de l'insert génétique (lot final)

Cellules bactériennes utilisées pour la production de vecteurs plasmidiques pour usage humain

Peu de modifications par rapport à la version précédente.

Vecteurs adénoviraux pour usage humain (un expert *ad hoc* français a été nommé dans le groupe Ph. Eur. pour ce sujet)

Principales modifications :

- Inclusion des Vecteurs recombinants non compétents pour la réplication et adénovirus oncolytiques recombinants.
- Mise à jour des méthodes de construction des vecteurs adénoviraux et des matières de départ.

Vecteurs poxviraux pour usage humain (un expert *ad hoc* français a été nommé dans le groupe Ph. Eur. pour ce sujet)

Principales modifications :

- Inclusion des Vecteurs recombinants non compétents pour la réplication et des poxvirus oncolytiques recombinants.
- Mise à jour des méthodes de construction du vecteur.

Analyse des commentaires réceptionnés (Pharmeuropa 35.2)

La version française a été relue avec attention. **64** commentaires ont été rapportés à la Ph Eur sur la version française. Beaucoup de ceux-ci étaient de nature éditoriale concernant le français. Les travaux étant effectués dans les groupes de travail en anglais, la version française est disponible la première fois qu'à cette seule étape. **Le caractère officiel de la version française au même titre que la version anglaise explique l'extrême vigilance qui doit être portée sur la relecture de la version française.**

Les commentaires éditoriaux n'ont pas été présentés aux membres du CFP. Exemples :

- « antibiotiques betalactames » remplacés par « antibiotiques de la famille des betalactamines »
- « fragmentation ligation » remplacé par « digestion »

Un certains nombres de commentaires ont été traités en différé du CFP par l'équipe de l'ANP française en collaboration avec les évaluateurs compétents en thérapie génique.

Dans le cadre de la stratégie 3Rs pour diminuer les tests sur animaux, restreindre le plus possible les essais in vivo. Une phrase plus claire en 2 parties a été proposée mais il est souligné l'impact de cette formulation au niveau de plusieurs monographies et aussi de la version anglaise.

Une question a été débattue entre « Test d'infectivité » ou « test d'infection ». La notion de fonctionnalité ressort plus et le choix a porté sur « Test d'infectivité »

Une activité biologique ayant un test complexe peut parfois être remplacée par d'autres tests plus indirects (surogate tests en anglais) qui ont montré en développement leur capacité à corrélérer avec l'activité biologique. Le test biologique plus complexe sera fait dans certains cas mais pas en routine. Ce commentaire sera transmis.

« Un essai de substitution approprié, dont la corrélation avec l'activité biologique a été démontrée, peut être utilisé »

IV. Monographies au Pharmeuropa 35. 2 (suite)

Présentation par un expert du groupe 15V de la Ph Eur, Membre du CFP Bio

Analyse des commentaires réceptionnés

- PA/PH/EXP. 15V/T (21) 34 ANP
0062 Vaccins pour usage vétérinaire

Tous les commentaires éditoriaux n'ont pas été retenus car c'est un texte très connu et ancien avec un libellé de plus de 20 années. Ce texte est bien compris des utilisateurs de plus certains commentaires sont hors champs de la révision et de ce fait non transmis.

Dans les cas de bactéries vivantes, il y a non pas un essai de stérilité mais un essai de pureté qui est réalisé.

Il est proposé d'ajouter la phrase suivante : « *Les lots d'antigène constitués de bactéries vivantes sont soumis à des essais de pureté. Tous les autres types d'antigènes, les acides* »

nucléiques et substances entrant dans la composition sont stériles, sauf exception justifiée et autorisée. »

Les cinétiques d'inactivations sont beaucoup moins nombreuses pour les vaccins vétérinaires que pour les vaccins humains.

Un échange a porté sur un éclaircissement sur la partie suivante sur le contrôle de l'inactivation sous-entendu inactivation d'une bactérie, d'un virus, d'une toxine détoxifiée. L'objectif est ici de vérifier qu'il n'y a plus de bactéries vivantes ou de virus vivants ... :

« 2-3-2-3. Bactérie/virus vivant(e) résiduel(le) et/ou essai de détoxification.

Un essai permettant de confirmer l'inactivation et/ou la détoxification complète est effectué à chaque cycle de production, immédiatement après l'étape d'inactivation et/ou de détoxification ou après des étapes ultérieures du procédé rendant l'essai plus sensible (étape de concentration, par exemple). La validation de l'essai des virus/bactéries vivant(e)s résiduel(le)s ou de l'essai de détoxification porte principalement sur le niveau de détection des virus/bactéries vivant(e)s ou des toxines. »

Les sous chapitres suivants expliquent ce qui doit être fait pour les différents types de vaccins

« 2-3-2-3-1 vaccins bactériens

2-3-2-3-2. Anatoxines bactériennes.

2-3-2-3-3. Vaccins viraux. »

Il est expliqué que lorsqu'il y a génération possible de toxine par une bactérie, la recherche de toxine résiduelle est mentionnée dans les monographies séparées spécifiques d'un vaccin. La partie ci-dessus ne concerne que le contrôle de l'inactivation.

2-3-3. vrac final et lot final

« Les lots d'antigène de bactéries vivantes sont soumis à des essais de pureté »

Il est proposé de libeller autrement la phrase :

« Pour les antigènes qui sont des bactéries vivantes, qui par définition ne peuvent être stériles (au sens stérilité bactérienne et fongique) il est demandé un contrôle de pureté. Tous les autres types d'antigènes (e.g. virus, fractions) doivent satisfaire à l'essai de stérilité.»

- PA/PH/Exp. 15V/T (21) 36 ANP

5.2.7 Évaluation de l'efficacité des vaccins et immunosérums vétérinaires

Une question a été posée sur la phrase : *« Sauf exception justifiée, l'épreuve est effectuée au moyen d'une souche différente de celle utilisée pour la production du vaccin. »*

Il s'agit en fait de souches d'épreuves virulentes hétérologues non pas avec la souche vaccinale mais avec une souche d'intérêt épidémiologique de même espèce.

- PA/PH/Exp. 15V/T (21) 35 ANP

5.2.6 Évaluation de l'innocuité des vaccins et immunosérums vétérinaires

Point d'information sur le groupe **15V** par un des membres du CFP:

- Le chapitre 2.6.7 et les lignes directrices du VICH Guideline 34 (International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products) étaient jusqu'à présent similaires et les modifications du 2.6.7 nécessiteront la révision de ce guideline.

- Une réflexion est en cours sur le contrôle des Chlamydiae au niveau des œufs EOPS (*Exempt d'Organismes Pathogènes Spécifiés*)

La révision du chapitre 2.6.7 mycoplasmes et son impact sur les monographies vétérinaires nécessitera de passer par une analyse de risque pour le choix de la méthode.

AUTRES SUJETS :

- PA/PH/Exp. 6/T (21) 61 ANP

3131 Enoxaparine sodique (préparation injectable d')

Il s'agit d'une monographie de produit fini.

Il existe déjà à la Ph Eur une monographie *Enoxaparine sodique* 04/2014 :1097

Des commentaires internes ont été reçus des évaluateurs.

Ils concernaient notamment l'activité : Dans la monographie substance active, l'activité est exprimée en unités internationales (UI) d'activité anti facteur Xa et anti facteur IIa mais dans cette monographie elle est exprimé en pourcentage 20 à 35% d'activité. Ce n'est pas clair. L'activité biologique en UI du produit est basée sur l'activité anti facteur Xa, il a donc était demandé d'ajouter « 20 à 35% de l'activité anti Xa »

Recherche d'alcool benzylique : il est demandé d'ajouter un test comme dans la monographie de substance active en cas de présence de ce conservateur comme dans la monographie de l'USP.

Les remarques sur la conservation n'ont pas été prises en compte, aucune information supplémentaire n'est requise, la conservation doit être faite selon les indications déjà décrites dans la monographie *520 préparations parentérales*.

- PA/PH/Exp. 6/T (23) 1 ANP

0579 Aprotinine (solution concentrée d')

Aucun commentaire sur cette révision qui concernait uniquement l'ajout d'une limite « d'au maximum 2,3 % pour toutes les impuretés éluées après le pic principal ». Cette limite est basée sur l'analyse des résultats de lots.