

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 : 20240125_CR_CFP_BIO 5

Comité Français de Pharmacopée « Produits biologiques et thérapies innovantes [CFP BIO] » N°5

Séance du jeudi 25 janvier 2024 de 9h30 à 16h

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 Pharmeuropa 35.4 :</p> <p>1. Cytométrie en flux (2.7.24) PA/PH/Exp. CTP/T (21) 13 ANP</p> <p>IV – 14h00 à 17h00 Dossiers à examiner en séance (suite) :</p> <p>2. cIEF appliquée aux anticorps monoclonaux thérapeutiques recombinants (2.5.44) PA/PH/Exp. MAB/T (21) 21 ANP</p> <p>3. Tériparatide (solution injectable de) 3130 PA/PH/Exp. 6/T (21) 16 ANP Présentation par le rapporteur, membre du CFP.</p> <p>- Délibération membres CFP et ANSM - 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	<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 type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FAIVRE Lionel	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LORTEAU Céline	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
PIROT Fabrice	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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 type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAITENAZ Solène	Evaluateur DEI- expert groupe CTP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CLOSSON-CARELLA Violaine	Evaluateur DEI- présidente groupe CTP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

I. Introduction

La séance est ouverte par les secrétaires de séance.

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

7 membres sur 13 étaient présents.

Le quorum est donc bien atteint.

Des participants ANSM étaient également présents, dont la présidente et une experte du groupe CTP et la présidente du groupe GTP.

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

Une présentation des actualités de la Pharmacopée Européenne depuis le dernier comité a été faite par les secrétaires de séance :

Présentation des monographies adoptées ou supprimées par la Commission, suppression par exemple des tests de l'histamine et des substances hypopressives sur animaux,

- Point sur la stratégie adoptée par le groupe MAB (anticorps monoclonaux) et sur la diffusion d'une enquête concernant cette stratégie dans le but de recueillir l'avis des parties prenantes pour permettre la sortie de la phase pilote de ce groupe.
- Le chapitre 2.6.7 Mycoplasmes est en révision, un nouveau texte est publié au Pharmeuropa 36.1
- Un point d'information a été fait sur l'évolution des méthodes alternatives en microbiologie et leur utilisation dans le cadre de la Pharmacopée Européenne.

III. Monographies au Pharmeuropa 35. 4

Dossier 1 : Cytométrie en flux (2.7.24)

PA/PH/Exp. CTP/T (21) 13 ANP

Ce chapitre est un chapitre général sur la technique de cytométrie en flux. La révision est de type majeur sur la totalité du texte. Ce travail a été mené par le groupe CTP (Cell Therapy Product) de la Ph Eur mais l'applicabilité de la cytométrie en flux est multi domaines.

Comme à l'habitude, la **Note explicative** page 15/29 du document mis en enquête publique, explique les modifications qui ont été apportées pendant la révision et il est conseillé d'y prêter attention.

Les commentaires réceptionnés ont été faits sur la version française de ce chapitre et une **cinquantaine** de commentaires ont été rapportés à la Ph Eur. Un certain nombre de commentaires étaient d'ordres éditoriaux dans le but d'une mise en adéquation de la version française avec la version anglaise. Des informations complémentaires intéressantes ont été apportées par des spécialistes de la cytométrie en flux. Certains de ces commentaires devront faire l'objet d'une modification de la version anglaise.

Concernant les points techniques on peut citer les exemples suivants :

- « La chambre d'écoulement » remplacée par « la chambre d'analyse »

Une demande de révision de la version française du 2.7.23 *Numération des cellules CD34/CD45+ dans les produits hématopoïétiques* doit être envisagée.

- « Les sources de lumière » devraient être remplacées par « les Sources d'excitations lumineuses ».

- Il a été évoqué la **cytométrie spectrale** en complément de la cytométrie conventionnelle, le groupe CTP décidera de l'intégration ou non de cette technologie plus récente mais qui selon les experts se démocratise de plus en plus. Cette technique permet le recueil de l'ensemble du spectre émis par un fluorochrome lors de son passage devant un laser.

- Il a été demandé de mentionner clairement la **Cytométrie Volumétrique** et ses particularités ont été mentionnées à plusieurs endroits du texte. Le chapitre 2.7.23 *Numération des cellules CD34/CD45+ dans les produits hématopoïétiques* donne un exemple de numération cellulaire par cytométrie en flux.

- Les lampes à Xénon citées dans le document ne sont plus utilisées dans les cytomètres actuels. Il a été proposé de recueillir l'avis des autres pays et de les retirer si cela est le cas.

- Il a été précisé que le terme dichroïque s'applique non seulement aux miroirs mais aussi aux lampes.

- L'autofluorescence et les sondes fluorescentes (ex DAPI, GFP, CFSE) ne sont pas les seules à être utilisées, des fluorochromes peuvent également servir à marquer des anticorps par exemple. Les fluorochromes, lorsqu'ils sont excités par une longueur d'onde spécifique sont

des molécules qui brillent en continu, tandis que les sondes fluorescentes modifient leur fluorescence en réponse à quelque chose. Le terme fluorochrome a été rajouté.

- Une analyse du tableau « 2.7.24.-1 » par des experts a fait l'objet de commentaires :
 - ▶ L'APC n'est pas sensible au photoblanchiment, il faut donc le préciser.
 - ▶ Le PE-TXRed n'est plus le plus utilisé contrairement aux exemples suivants : PE-CY7/ PE-CY5/ PerCP-Cy5.5 / APC-CY7/PE-CF594 ainsi que par exemple BV605/BV711/BV785/BB700.
 - ▶ Il est rappelé la nécessité de faire attention au découplage avec les tandems.
 - ▶ Dans les colorants de prolifération, il est demandé de rajouter en plus du CFSE, « Cell Trace Violet »

- Pour rappel et conformément aux textes réglementaires, « Raw material » est traduit par « matière première » et « starting material » par « matière de départ ».

Les prélèvements ne sont pas des matières de départ, les produits d'aphérèse oui.

Il a été demandé de corriger comme suit : « Il peut s'agir, par exemple, d'une matière première biologique de départ **d'origine biologique** (sang, prélèvements par **produits d'aphérèse**, cellules tumorales dissociées, suspensions de microorganismes),..." avec révision de la version anglaise.

Dossier 2 : cIEF appliquée aux anticorps monoclonaux thérapeutiques recombinants (2.5.44) PA/PH/Exp. MAB/T (21) 21 ANP

L'objectif du groupe de la Pharmacopée Européenne sur les anticorps monoclonaux est de donner une flexibilité aux normes à appliquer pour tenir compte de l'évolution constante du nombre de biosimilaires sur le marché. L'élaboration de chapitres généraux par technique permet cette flexibilité. Ces chapitres décrivent différentes techniques utilisables pour la plupart des anticorps. Ces chapitres dont fait partie le 2.5.44, *cIEF appliquée aux anticorps monoclonaux thérapeutiques recombinants*, sont fondées sur des données expérimentales et validées par des études collaboratives inter laboratoires qui vérifient leur faisabilité.

La cIEF vise à étudier l'hétérogénéité de charge des anticorps monoclonaux, ce qui permet de confirmer l'identité, d'apprécier la qualité et la reproductibilité de production de ces anticorps. L'hétérogénéité de charge est un point important qui peut influencer sur l'innocuité, l'efficacité et la stabilité de ces produits. Ce chapitre décrit deux procédures : une procédure A utilisant un système conventionnel d'isoélectrofocalisation dans un capillaire avec mobilisation de la focalisation devant un détecteur et une procédure B utilisant un système dédié dont la détection se fait grâce à une caméra par imagerie sur le capillaire.

De nombreuses remarques essentiellement d'ordre rédactionnel et le plus souvent ne concernant que la version française seront transmises au groupe de la Pharmacopée Européenne.

Dossier 3 : Tériparatide (solution injectable de) 3130 PA/PH/Exp. 6/T (21) 16 ANP

La monographie a été présentée par un membre du CFP BIO, désigné comme rapporteur pour cette monographie.

Il s'agit d'un tétratriacontapeptide dont la séquence en acide aminés correspond au fragment N terminal 1-34 de la parathormone humaine. Ce médicament est utilisé pour traiter l'ostéoporose, il stimule l'absorption du calcium et la formation osseuse. Une spécialité est commercialisée en France et des biosimilaires existent.

Cette monographie 3130 est celle du produit fini (solution injectable) fabriqué à partir de la substance active tériparatide obtenue par la méthode de l'ADN recombinant et décrite dans la monographie 2829 publiée en 2017. Il existe également une monographie à l'USP.

Après analyse, certaines remarques seront faites au groupe de la Pharmacopée Européenne. Elles concernent essentiellement l'essai des substances apparentées :

Limites (procédez à l'intégration en abaissant la perpendiculaire) :

- *protéines apparentées FP-A, FP-B : pour chaque protéine apparentée, au maximum 1,2 pour cent,*
- *toute autre protéine apparentée : au maximum 1,0 pour cent,*
- *total : au maximum 7,0 pour cent,*

Les limites sont très supérieures aux limites requises pour la substance active (maximum 4,0 pour cent en impuretés totales). Des explications seront demandées pour justifier cette différence.

Des éclaircissements seront également demandés concernant le choix des limites en endotoxines qui sont supérieures à celle de la substance active et sur la nécessité de conserver des limites, compte tenu de la stratégie de la Pharmacopée Européenne alors que la monographie satisfait déjà au chapitre "préparations parentérales" et au chapitre 5.1.10 qui prévoit le calcul des limites en endotoxines.