

Direction des métiers scientifiques
Pôle Pharmacopée et préparations pharmaceutiques
Dossier suivi par :
Natacha CHARLIER-BRET / Tél. : 01 55 87 41 34
E-mail : natacha.charlier-bret@ansm.sante.fr
Agnès BERTECCHI / Tél. : 01 55 87 42 25
E-mail : agnes.bertecchi@ansm.sante.fr
Numéro du document : 20240516_CR_CFP_BIO 6

Comité Français de Pharmacopée « Produits biologiques et thérapies innovantes [CFP BIO] » N°6

Séance du jeudi 16 mai 2024 de 9h30 à 17h

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 36.1 :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mycoplasmes [2.6.7] PA/PH/Exp. MYC/T (21) 1 ANP R1 Présentation par l'expert ANSM présent dans le groupe MYC de la Ph Eur 2. Indications de l'essai de stérilité [5.1.9] PA/PH/Exp. 1/T (23) 17 ANP 3. Solutions concentrées pour hémodialyse (eau pour dilution des) [1167] PA/PH/Exp. DIA/T (22) 4 ANP 	Pour Avis

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis
<p>13h50 - Ouverture de la session en visioconférence</p> <p>IV – 14h00 à 17h00 Dossiers relatifs à la DIALYSE :</p> <p>Audition des experts français du groupe DIA de la Pharmacopée Européenne</p> <ul style="list-style-type: none"> - Solutions concentrées pour hémodialyse (eau pour dilution des) [1167] PA/PH/Exp. DIA/T (22) 4 ANP - Solutions pour hémodialyse [0128] PA/PH/Exp. DIA/T (22) 12 ANP - Solutions concentrées pour hémodialyse [3206] PA/PH/Exp. DIA/T (22) 11 ANP - Solutions pour hémofiltration et pour hémodiafiltration [0861] PA/PH/Exp. DIA/T (22) 13 ANP - Solutions concentrées pour hémofiltration et pour hémodiafiltration [2770] PA/PH/Exp. DIA/T (22) 3 ANP - Solutions pour dialyse péritonéale [0862] PA/PH/Exp. DIA/T (22) 14 ANP 	Pour avis
<p>- Délibération membres CFP et ANSM</p> <p>17h00 - Fin de la réunion</p>	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent		Absent /excusé
		Matin	AP Midi	
Membres				
BLOUIN Véronique	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 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 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 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"/>
PIROT Fabrice	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Membres CFP Préparations pharmaceutiques				
RAGON Alain	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOIVIN Pierre-Nicolas	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EXPERT Pharmacopée Européenne (Partie Prenante auditionnée)				
BLOUET Elham	Laboratoire Roquette		<input checked="" type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent		Absent /excusé
ANSM				
BERTOCCHI Agnès	Evaluateur scientifique pharmacopée DMS Pôle4	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHARLIER-BRET Natacha	Evaluateur scientifique pharmacopée DMS Pôle4	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOULEY Martine	Cheffe de pole pharmacopée préparations pharmaceutiques DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SALOMON Valérie	Directrice DMS (Direction des métiers scientifiques)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PLANA Michèle	Direction des Contrôles / BIOMIC	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PETORIN Jérôme	Direction des Contrôles / BIOMIC	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MESLIER Yann	Direction des Contrôles / BIOMIC	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MORGEAUX Sylvie	Direction des Contrôles / LISBIO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DI-DONATO Pascal	DMDIV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MARTIN Hélène	DMDIV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FERRE LU-JIE	Direction de l'Inspection	<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

10 membres sur **13** étaient présents le matin et 1 membre d'un autre CFP (préparations pharmaceutiques).

6 membres sur **13** étaient présents l'après-midi et 2 membres d'un autre CFP (préparations pharmaceutiques).

Le quorum est donc bien atteint.

Des participants ANSM étaient également présents dont des experts dans les groupes de la pharmacopée européenne (groupe mycoplasme et groupe microbiologie).

Les deux experts français dans le groupe Dialyse à la Pharmacopée européenne étaient présents, l'un est déjà membre du CFP Préparations pharmaceutiques, la deuxième a été auditionné l'après-midi.

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 notamment les sujets traités lors de la dernière Commission de Pharmacopée 178 (COM 178). **44** monographies ou chapitres ont été adoptés dont **29** révisions et **15** nouveaux textes.

Suite du CFP Bio du 29 juin 2023 (N°4)

Le chapitre **5.31** /médicaments utilisés en phagothérapie a été adopté à la dernière COM et bénéficie à titre exceptionnel d'une prépublication sur le site de l'EDQM jusque juillet 2024

puis d'une publication dès juillet dans l'édition 11.6 de la Ph Eur pour une mise en application dès janvier 2025.

Suite du CFP Bio du 6 Oct 2022 (N°3) et CFP Bio du 29 juin 2023 (N°4)

- **5.34** / Informations complémentaires sur les médicaments de thérapie génique pour usage humain Adopté
- **3186** / Médicaments de thérapie génique pour usage humain Adopté
- **5.2.12**/ Matières premières d'origine biologique utilisées pour la production des médicaments à base des cellules et des médicaments de thérapie génique Adopté
- **5.14** / Médicaments de transfert génétique pour usage humain Supprimé

III. Monographies au Pharmeuropa 36.1

Dossier 1 : Mycoplasmes (2.6.7)	PA/PH/Exp. MYC/T (21) 1 ANP R1
--	---------------------------------------

Ce chapitre a été présenté par l'expert ANSM présent dans le groupe mycoplasmes (MYC) de la Pharmacopée Européenne (Ph Eur).

Ce chapitre est déjà paru dans le Pharmeuropa 34.2 en avril 2022 et a été étudié en CFP du 19 Mai 2022 (CR disponible sur internet). De nombreux commentaires avaient été transmis à la Ph Eur qui le publie à nouveau pour refléter les pratiques et connaissances actuelles.

Trois méthodes sont détaillées, les 2 premières sont dites officielles et la 3^{ème}, l'amplification des acides nucléiques, garde son statut de méthode alternative.

- Méthode par culture
- Fluorescence en culture cellulaire
- Amplification des acides nucléiques

Désormais il est clairement préconisé que le test soit réalisé avec les 2 méthodes officielles conjointement afin de détecter les mycoplasmes cultivables et non cultivables.

Le test est réalisé sur les cellules et le surnageant.

Les méthodes décrites dans le chapitre 2.6.7 doivent être applicables à tous les produits et des informations complémentaires dans les monographies spécifiques compléteront les exigences du chapitre 2.6.7.

Le chapitre décrit en annexe, en fin de document, des recommandations pour la validation des techniques d'amplification des acides nucléiques pour la détection des mycoplasmes.

Au total ont été rapportés à la Ph Eur : **2** commentaires en français sur la version française et **16** commentaires en anglais sur la version anglaise. Un certain nombre concernait des questionnements sur l'interprétation du texte. Les commentaires seront étudiés prochainement par le gp MYC de la Ph Eur.

Dossier 2 : Indications sur l'application de l'essai de stérilité (5.1.9)	PA/PH/Exp. 1/T (23) 17 ANP
--	-----------------------------------

Le chapitre 5.1.9 actuel date de 2009, Une mise à jour était donc nécessaire.

Le grand changement est que la version révisée du présent chapitre général **autorise l'utilisation de méthodes alternatives**, conformément au chapitre général 5.1.6. Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique.

7 commentaires ont été discutés et rapportés à la Ph Eur.

Concernant la version française, il est demandé que le titre soit corrigé en « **Recommandations pour l'essai de stérilité** ». De même, le paragraphe dénommé

« indications à l'intention des fabricants » doit être remplacé par » [«Recommandations aux fabricants »](#)

Il a été demandé de mentionner que le chapitre 2.6.27 doit être privilégié pour les produits à courte durée de vie (ex Thérapie cellulaire).

Dossier 3 : Solutions concentrées pour hémodialyse (eau pour dilution des) (1167) PA/PH/Exp. DIA/T (22) 4 ANP
--

La révision a pour but une mise à jour de la monographie pour refléter les pratiques actuelles. Par exemple, le texte permet l'utilisation de la méthode du facteur C recombinant (rFC) pour les endotoxines bactériennes (2.6.32).

La méthode de quantification de l'Aluminium a été mise à jour et harmonisée avec les autres monographies traitant de solutions pour la dialyse.

Une section production a été ajoutée et la mention sur « *l'utilisation d'eau potable et d'eau préparée par échange d'ions ou par distillation* » est supprimée. Nous avons reçu un commentaire que nous avons transmis au niveau de la note explicative pour faire remarquer que cela reflète « les pratiques majoritaires » car bien que minoritaires, certains dispositifs médicaux marqués CE sont utilisés à domicile et permettent de préparer l'eau de dialyse à partir d'eau potable et par échange d'ions. Dans le texte il est mentionné « *l'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse est obtenue par osmose inverse ou par tout autre procédé approprié à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'Autorité compétente.* ». Il apparaît donc que cela ne bloque pas l'utilisation de ces dispositifs médicaux sous réserve de l'approbation de l'autorité compétente.

Le titre de la monographie *Solutions concentrées pour hémodialyse (eau pour dilution des)* porte à confusion, il est proposé de mettre en avant le fait que cela concerne de l'eau : « [Eau pour dilution des concentrés pour hémodialyse](#) »

La monographie inclut un paragraphe «**Surveillance microbiologique** » qui précise :

Dans des conditions normales, est considéré comme seuil d'intervention approprié un dénombrement microbien de 100 UFC/mL, déterminé par filtration sur une membrane dont la taille nominale des pores n'excède pas 0,45 µm, en utilisant du milieu gélosé R2A et en incubant à 20-25 °C pendant au moins 7 jours. Le volume de l'échantillon est choisi en fonction du résultat attendu.

Cette modification fait suite à une demande de révision de l'Autorité Nationale de Pharmacopée qui avait été discuté dans un Comité précédent (CFP BIO du 17 Mai 2022). Cette demande préconisait, entre autre une température de "20°C 22°C" qui avait été argumentée et mentionnait pour cela une publication scientifique faisant état d'une étude sur 250 échantillons. Cette étude avait retrouvé 10 fois plus de colonies sur R2A 20°C 168h qu'à 37°C, elle préconisait donc une inoculation R2A 5 à 7 jours à température ambiante. De plus, la norme NF EN ISO 23500 de mars 2019 mentionne un meilleur recouvrement à **17-23°C**.

La discussion a porté sur l'acceptation de la marge « 20-25°C » plutôt que « 20-22°C » qui permettait d'être en harmonisation avec tous les textes réglementaires français et appliqués. Il a été décidé de revoir la température de 20-25°C pour la centrer autour de **20°C**. Considérant les difficultés pratiques relatées par les experts de cibler une température à +/- 1°C pour les étuves, la discussion a porté sur la proposition de la norme NF EN ISO 23500 et de l'USP proposant **20°C +/- 3°C**. Nous demandons également de supprimer « au moins » 7 jours, car il n'est pas souhaitable d'incuber plus de 7 jours.

Afin d'harmoniser les référentiels à disposition, nous proposons donc de modifier comme suit « [en utilisant un milieu gélosé R2A et en incubant 7 jours à une température de 17-23°C](#) »

Les températures seront également à modifier dans le tableau 1167.1 Essai de fertilité du milieu gélosé R2A : Pour la préparation de la souche de référence il convient de [laisser](#) « **30-35 °C** », comme c'est déjà le cas dans la monographie 0169 de l'eau pour préparation

injectable, afin de permettre à la souche de référence de pousser correctement en 24h. [Pour l'essai de fertilité il est nécessaire de corriger par «17-23 °C ».](#)

Parmi les essais les limites en Sulfates, en Magnésium, en Potassium et en Sodium sont plus strictes que celles des normes ISO en vigueur (NF EN ISO 23500-3 : 2019 et le projet de norme PR NF EN ISO 23500-3 : 2023 « Eau pour hémodialyse et thérapies apparentées » 4.2 Exigences relatives aux contaminants chimiques). Il est demandé à l'EDQM de se rapprocher des instances de normalisation pour leur proposer de s'aligner sur les exigences de la Pharmacopée Européenne. Concernant la limite en **mercure /0,001 ppm** supérieure à celle de la même norme NF EN ISO 23500-3 de 0,0002 mg/l. Il est demandé à la Pharmacopée de s'aligner sur cette limite de **0,0002 ppm pour le mercure**, composé toxique.

Dossier 4 : Solutions pour hémodialyse (0128) PA/PH/Exp. DIA/T (22) 12 ANP

La version actuellement publiée de cette monographie décrit à la fois les solutions finales et les solutions concentrées pour hémodialyse. Le texte a été modifié afin de couvrir exclusivement les solutions finales. Les sections définition, essai, étiquetage ont été revues en conséquence. D'autres modifications ont été apportées dans un souci d'harmonisation avec l'ensemble des monographies concernant la dialyse.

Des discussions ont eu lieu autour de l'utilisation de dispositifs médicaux marqués CE utilisés à domicile pour la préparation du dialysat. Elles n'ont pas généré de commentaire.

Deux commentaires seront transmis : un commentaire d'ordre rédactionnel et un commentaire demandant un éclaircissement par rapport à l'étiquetage. Celui-ci mentionne que la solution est « exempte » d'endotoxine. Il est donc proposé une reformulation en « *La préparation à examiner contient au maximum 0,25 équivalent-endotoxine par millilitre.* »

Dossier 5 : Solutions concentrées pour hémodialyse (3206) PA/PH/Exp. DIA/T (22) 11 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie permettant de couvrir les solutions concentrées pour hémodialyse qui ont été exclues de la monographie **0128**.

Suite aux discussions, un commentaire sera fait pour demander une clarification sur les différents types de solutions citées qui ne sont pas décrites, hors la monographie semble faire état essentiellement de solutions acides ainsi que l'utilisation de bicarbonate pour la neutralisation mais qui ne fait pas partie des solutions décrites.

Un commentaire reçu indique un manque de cohérence avec la norme NF EN ISO 23500-4 : 2019 et la norme PR NF EN ISO 23500-4 : 2023 « *Concentrés pour hémodialyse et thérapies apparentées* » 4.1.3 *Bactériologie des concentrés qui indiquent qu'il n'est pas nécessaire que le concentré acide soit soumis à un essai de croissance microbienne. Le concentré doit être formulé et emballé conformément à un procédé validé pour produire un liquide de dialyse conforme aux exigences relatives aux endotoxines de l'ISO 23500-5 (« Qualité des liquides de dialyse pour hémodialyse et thérapies apparentées ») ou à la pharmacopée en vigueur.* ». Rappelons que les solutions concentrées pour hémodialyse sont des dispositifs médicaux.

Dossier 6 : Solutions pour hémofiltration et pour hémodiafiltration (0861) PA/PH/Exp. DIA/T (22) 13 ANP

La monographie a été révisée pour la mettre à jour en reflétant les pratiques actuelles et pour l'harmoniser aux autres monographies traitant de dialyse.

L'eau utilisée est dite de « qualité appropriée », nous avons posé la question sur la possible utilisation de l'eau pour hémodialyse décrite dans la monographie 1167. L'ANP fr a également

posé la question sur une monographie qui n'a jamais été publiée sur l'eau pour hémodiafiltration et hémofiltration.

Une question a également été posée quant à la cohérence entre « exempte de pyrogènes » écrit sur l'étiquette et précisé dans les normes (NF EN ISO 23500-5 : 2019 et le projet de norme PR NF EN ISO 23500-5 : 2023) avec la limite indiquée dans le paragraphe pyrogénicité : « La préparation à examiner contient au maximum 0,05 équivalent-endotoxine par millilitre ».

Il est demandé d'[ajouter dans l'étiquetage que la solution est stérile](#).

Rappelons que les solutions pour hémofiltration et hémodiafiltration destinées à une administration parentérale ont le statut de **médicament**. C'est le générateur qui en diluant en ligne le concentré transforme un « dispositif médical » en « médicament »

Dossier 7 : Solutions concentrées pour hémofiltration et pour hémodiafiltration (2770) PA/PH/Exp. DIA/T (22) 3 ANP

Cette monographie a été révisée pour une harmonisation avec les autres monographies. Une demande de clarification des différents types de solutions concentrées est transmise à la Pharmacopée Européenne. Il est relevé un point de discordance avec la norme NF EN ISO 23500-4 : 2019 et la norme PR NF EN ISO 23500-4 : 2023 « Concentrés pour hémodialyse et thérapies apparentés » 4.1.3 Bactériologie des concentrés, qui indiquent qu'il n'est pas nécessaire que le concentré acide soit soumis à un essai de croissance microbienne. Il est demandé à l'EDQM de se rapprocher des instances de normalisation afin de les convaincre de suivre les normes proposées par la Ph Eur , plus exigeantes et plus sécuritaires pour les patients hémodialysés

Rappelons que les solutions concentrées pour hémofiltration et hémodiafiltration sont des dispositifs médicaux.

Dossier 8 : Solutions pour dialyse péritonéale (0862) PA/PH/Exp. DIA/T (22) 14 ANP

Nous n'avons pas reçu de commentaires concernant cette monographie, seul un commentaire rédactionnel est transmis au groupe de la Pharmacopée Européenne.

Prochain CFP BIO : Mardi 25 juin 2024 (Pharmeuropa 36.2)