

Pôle : Pharmacopée et Préparations pharmaceutiques
Direction : Direction des Métiers Scientifiques
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.bertocchi@ansm.sante.fr
Numéro du document : 20240625_CR_CFP_BIO 7

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

Séance du Mardi 25 Juin 2024 de 9h30 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 – 9h30 Activités de la Pharmacopée Eur / Retour d'informations</p>	Pour Info
<p>III – 9h45 Pharmeuropa 36.2 :</p> <p>Vaccins à ARN messagers mRNA / 3 nouveaux chapitres Présentation par l'expert ANSM présent dans le groupe mRNA de la Ph Eur</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vaccins à ARNm pour usage humain [5.36] PA/PH/Exp. mRNAC/T (23) 9 ANP 2. Matrice d'ADN pour la préparation de substances à ARNm [5.40] PA/PH/Exp. mRNAC/T (23) 7 ANP 3. Substances à ARNm pour la production de vaccins à ARNm pour usage humain [5.39] PA/PH/Exp. mRNAC/T (23) 8 ANP <p>Vaccins : autres / 1 nouveau chapitre / 1 révision monographie générale Présentation par l'expert ANSM présent dans le groupe 15 de la Ph Eur</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Vaccins à vecteur viral recombinant pour usage humain [5.37] PA/PH/Exp. 15/T (23) 56 ANP 	Pour Avis

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis
5. Vaccins pour usage humain [0153] PA/PH/Exp. 15/T (22) 28 ANP	
<p style="text-align: center;">13h50 - Ouverture de la session en visioconférence</p> <p>IV – 14h00 à 17h30 Pharmeuropa 36.2 (suite) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Séquençage haut débit pour la détection d'agents étrangers viraux [2.6.41] PA/PH/Exp. 15/T (21) 27 ANP HTS/ NGS - Produits cellulaires pour usage humain [5.32.] PA/PH/Exp. CTP/T (21) 10 ANP <p>Présentation par la présidente du groupe CTP ANSM de la Ph Eur Nouveau chapitre</p>	Pour avis
- Délibération membres CFP et ANSM 17h00 - 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 checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 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 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"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent		Absent /excusé
BELLIARD Guillaume	Evaluateur- référent SV / DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FOEILLET Estelle	Evaluateur QBIOSV / DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MESLIER Yann	Direction des Contrôles / BIOMIC	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GARCIA Dominique	Direction des Contrôles- membre groupe 15 Ph Eur / LISBIO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MORGEAUX Sylvie	Direction des Contrôles / LISBIO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RIDOUX Valérie	Direction des Contrôles	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CLOSSON-CARELLA Violaine	Présidente du groupe CTP/ DEI	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAITENAZ Solène	Membre groupe CTP / DEI	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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

11 membres sur **13** étaient présents

Le quorum est donc bien atteint.

Des participants ANSM étaient également présents dont des experts dans les groupes de la pharmacopée européenne (groupe 15, groupe mRNAvac et groupe CTP dont la présidente du groupe)

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

Une présentation des actualités de la Pharmacopée Européenne (Ph Eur) depuis le dernier comité a été faite par les secrétaires de séance notamment les sujets traités lors de la dernière Commission de Pharmacopée 179 (COM 179).

Un total de **119** monographies ou chapitres a été adopté dont **105** révisions (63 textes révisés pour la mise application du texte *pyrogénicité*) et **14** nouveaux textes.

III. Monographies au Parmeuropa 36.2

1 ère partie /Vaccins à ARNm

Une scientifique des laboratoires de l'ANSM, membre du groupe mRNAvac de la Ph Eur nous a présenté la démarche du groupe dans l'élaboration des monographies de vaccins à ARNm. Le développement et l'autorisation des vaccins à ARNm contre le COVID-19 ont fortement stimulé et facilitent l'émergence de nouveaux vaccins codant divers antigènes spécifiques. Ce domaine en pleine expansion a mis en lumière la nécessité d'établir des normes de qualité communes pour les vaccins à ARNm dans toute l'Europe et au-delà.

Pour atteindre cet objectif et aider les développeurs, les fabricants, les agences réglementaires et les laboratoires de contrôle nationaux dans le monde entier, la Ph. Eur a élaboré en parallèle une série de trois nouveaux textes généraux (ci-dessous référencés et au programme du pharmeuropa 36.2) abordant les aspects clés de la fabrication et du contrôle des vaccins à ARNm et de leurs composants.

Le groupe mRNAVAC de la Ph Eur, créé début 2023, est actuellement constitué de 45 membres scientifiques internationaux. Le groupe a été mandaté pour travailler spécifiquement sur les seuls vaccins à ARNm mais d'autres produits thérapeutiques actuellement en cours de développement et basés sur la même technologie pourront dans l'avenir suivre une partie des propositions de ces chapitres.

In fine la production de vaccin suivra les chapitres 5.40 / matrice ADN puis 5.39 / production d'ARNm puis 5.36 / produit fini. Les lipides utilisés dans l'étape d'encapsulation (Nanoparticules lipidiques) pour protéger et transporter l'ARNm seront traités dans un second temps. De nombreuses réflexions restent en cours pour élaborer des référentiels complémentaires.

De nombreux commentaires ont été adressés à l'Autorité Nationale de Pharmacopée Française et ont été analysés pour la plupart au cours de ce CFP Bio.

Par logique les chapitres ont été analysés dans l'ordre suivant : 5.40 puis 5.39 puis 5.36 plutôt qu'initialement déterminé dans l'ODJ.

Dossier 1 : Matrice d'ADN pour la préparation de substances à ARNm [5.40] PA/PH/Exp. mRNAVAC/T (23) 7 ANP

Extrait de la note explicative Pharmeuropa 36.2 :

« Le texte général proposé Matrice d'ADN pour la préparation de substances à ARNm (5.40) reflète les technologies actuelles et futures utilisées pour la fabrication de matrice d'ADN linéaire, et fournit ainsi des considérations générales sur la production d'ADN plasmidique ainsi que sur la production d'ADN par des processus enzymatiques. Le projet de texte général 5.40 décrit les attributs qualité essentiels de cette matière de départ à base d'ADN (notamment identité, intégrité, pureté et teneur) et propose des stratégies de contrôle associées applicables à la matrice d'ADN linéaire, indépendamment de son procédé de fabrication. Certains aspects du présent texte général peuvent être applicables quelles que soient l'utilisation et l'application prévues de l'ARNm transcrit à partir de la matrice d'ADN linéaire. »

Un total de 24 commentaires a été transmis à la Ph Eur : 21 en français et 3 en anglais.

De nombreux commentaires éditoriaux dont on retiendra par exemple :

« Processus » à remplacer par « Procédé » « ADN d'entrée » à remplacer par « ADN de départ »

Concernant une demande de modification du titre

Dans la définition est indiquée au dernier paragraphe la phrase suivante :

« Certains aspects du présent chapitre général peuvent être applicables quelles que soient l'utilisation et l'application prévue de l'ARNm transcrits à partir de la matrice d'ADN linéaire »

Le rajout dans le titre de la précision « pour la production de vaccins à ARNm » n'a pas été retenu. L'avancée technologique est d'actualité et une demande de révision sera ainsi évitée dans un avenir proche en laissant clairement cette ouverture à d'autres types de produits biotechnologiques déjà indiquée dans la définition.

En « 4.6 ADN génomique »:

Proposition de référencer le chapitre 2.6.35 / quantification, et caractérisation de l'ADN résiduel de la cellule hôte : 4.6 ADN génomique (2.6.35)

Dossier 2 : Substances à ARNm pour la production de vaccins à ARNm pour usage humain [5.39]
PA/PH/Exp. mRNAVAC/T (23) 8 ANP

Extrait de la note explicative Pharmeuropa 36.2 :

« Le texte général proposé Substances à ARNm pour la production de vaccins à ARNm pour usage humain (5.39) couvre les aspects relatifs à la fabrication et au contrôle des substances à ARNm utilisées pour la fabrication des vaccins à ARNm. Le présent chapitre général s'applique à l'ARNm et à l'ARNm autorépliquatif. Le projet de texte général 5.39 décrit les attributs qualité essentiels des substances à ARNm (notamment identité, impuretés liées au procédé de fabrication et au produit, teneur en ARN et intégrité de l'ARN) et couvre les procédures analytiques pouvant être utilisées pour l'analyse de l'ARNm en vue d'évaluer la reproductibilité du produit et à des fins de contrôle qualité. »

Un total de **19** commentaires a été transmis à la Ph Eur : **15** en français et **4** en anglais

De nombreux commentaires éditoriaux dont on retiendra par exemple :

« Processus » à remplacer par « Procédé »

« codant ~~pour~~ la séquence antigénique » à remplacer par « codant la séquence antigénique »

Un échange assez long a porté sur le point **3. Identification** :

La façon dont est rédigé le paragraphe met sur le même plan des techniques qui ne sont pas équivalentes. Il est demandé de bien mentionner que le séquençage est la méthode de choix pour une identification « sérieuse », un pré requis obligatoire. La détermination de la taille d'un fragment d'ARNm n'est pas suffisante pour l'identification.

Pour rappel texte Pharmeuropa actuel : « L'identité de la substance à ARNm est confirmée à l'aide d'un ou plusieurs essais portant sur les aspects uniques de la structure moléculaire, comme la séquence nucléotidique du transcrit complet, la séquence de la région codant ~~pour~~ le ou les antigènes d'intérêt ou une autre partie spécifique de la séquence, ou sur d'autres propriétés spécifiques, comme la taille de la molécule, par comparaison à un matériau de référence approprié, le cas échéant. Les procédures analytiques utilisées pour déterminer l'identité peuvent être fondées sur un séquençage (séquençage de Sanger ou séquençage à haut débit, par exemple), une amplification en chaîne par polymérase (PCR) (2.6.21) ou une électrophorèse (2.2.31 ou 2.2.47). »

Proposition envoyée à la Ph Eur, à laquelle l'ANP Fr sera très attentive :

« L'identité de la substance à ARNm contenue dans le vaccin est confirmée par la séquence nucléotidique du transcrit complet ou la séquence de la région **codant le ou les** antigènes d'intérêt. La procédure analytique utilisée pour déterminer l'identité est fondée sur un séquençage (séquençage de Sanger ou séquençage à haut débit, par exemple). Dans un cadre de suivi de production de lot, d'autres méthodes sont utilisables pour permettre une caractérisation rapide utilisant des procédures analytiques telles qu'une électrophorèse (2.2.31 ou 2.2.47), chromatographie (2.2.46), PCR (2.6.21) permettant de confirmer la taille de la molécule par rapport à un matériau de référence »

[Rapporté en DRT 38.1]

4-5 Matrice d'ADN résiduelle

Pour rappel texte Pharmeuropa actuel : « La teneur en matrice d'ADN résiduelle est déterminée par PCR quantitative »

Proposition envoyée à la Ph Eur

C'est l'ADN qui est résiduel et non la matrice.

Remplacer le titre par « ADN résiduel de la matrice »

[Rapporté en DRT 44.1]

Dossier 3 : Vaccins à ARNm pour usage humain [5.36]
PA/PH/Exp. mRNAC/T (23) 9 ANP

Extrait de la note explicative Pharmed 36.2 :

« Le texte général proposé Vaccins à ARNm pour usage humain (5.36) couvre la fabrication et le contrôle de substances à ARNm (autorépliquatif ou non) encapsulées dans des nanoparticules lipidiques (NPL) pour les vaccins à ARNm monovalents ou multivalents. Compte tenu de l'expérience acquise sur ces produits, ce projet de texte général fournit des considérations générales sur la validation du procédé et la caractérisation du produit, ainsi que des recommandations sur les stratégies de contrôle et d'essais des principaux attributs qualité (identité, impuretés liées au procédé de fabrication et au produit, caractéristiques relatives aux NPL, teneur en ARN, intégrité de l'ARN, efficacité de l'encapsulation de l'ARN et expression *in vitro*) destinés à assurer le maintien de l'intégrité structurelle et fonctionnelle de l'ARN codant ~~pour~~ l'antigène dans le vaccin formulé. »

Un total de **32** commentaires a été transmis à la Ph Eur : **20** en français et **12** en anglais

De nombreux commentaires éditoriaux dont on retiendra par exemple :

« efficacité » à remplacer par « efficacité en Français » (efficiency en anglais)

« des étapes de conditionnement et de finition » à remplacer par « des étapes de remplissage et des étapes finales » (and fill and finish steps en anglais)

« efficacité de l'encapsulation » à remplacer par « efficacité de l'encapsulation »

« PCR numérique à remplacer par « PCR digitale »

Un commentaire anglophone d'un fabricant a porté sur le titre du chapitre afin de préciser que ce chapitre concerne les vaccins à nanoparticules lipidiques (NPL). La définition mentionne d'ailleurs : « *Le présent chapitre général porte uniquement sur les vaccins à ARNm utilisant des nanoparticules lipidiques (NPL) comme système de délivrance.* »

Le groupe mRNAC/T décidera

Longue discussion concernant **1 : Définition** sur le paragraphe car on ne peut trouver dans la définition que « les NPL sont des assemblages de sous-populations de NPL »:

Pour rappel texte Pharmed actuel: « *Les NPL sont des assemblages non covalents, multicomposants et hétérogènes en termes de taille, de composition et des propriétés de surface des sous-populations de NPL. Les NPL sont composées d'éléments lipidiques ou similaires à des lipides capables d'encapsuler l'ARNm afin d'assurer la stabilité souhaitée du produit. Les NPL ont pour fonction de protéger l'ARNm de la dégradation enzymatique par les nucléases et de permettre sa libération cytosolique* »

Proposition de revoir le paragraphe comme suit :

Les NPL entrant dans la composition des vaccins à ARNm sont des assemblages non covalents et multicomposants d'éléments lipidiques ou similaires à des lipides capables d'encapsuler l'ARNm. Ces particules sont hétérogènes en termes de taille, de composition et de propriétés de surface.

Les NPL assurent la stabilité souhaitée du produit, elles ont pour fonction de protéger l'ARNm de la dégradation enzymatique par les nucléases et de permettre sa libération cytosolique.

[Rapporté en DRT 15.1]

2-1 Dispositions générales

Caractérisation du produit

Demande de rajout des solvants résiduels et transfert d'un commentaire d'un fabricant directement à la Ph Eur pour que le groupe d'experts mRNAC/T statue sur ce dernier.
[DRT 27.1 et 27.2 version anglaise]

Intermédiaires de production

Il est évoqué les 2 façons de produire pour aboutir au produit fini. Soit l'ARNm est mélangé au NPL avec encapsulation et utilisation immédiate suivi de sa formulation pour obtenir le produit fini, Soit l'ARNm est mélangé au NPL puis stocké avant réutilisation pour la formulation de ce produit intermédiaire ARNmNPL.

Proposition de rajouter ce cas de produit intermédiaire ARNmNPL qui n'est pas clairement précisé avec des contrôles à apporter sur ces produits intermédiaires avant réutilisation dans l'étape finale
[Rapporté en DRT 28.1]

Ceci devra également être rajouté au niveau du paragraphe ci-dessous « vrac final »

2-2 Vrac final

Proposition de rajouter :
« [Le vrac final est préparé par le mélange des intermédiaires ARNm-NPL ou de l'ARNm et des NPL avec un rapport final établi.](#) Des stabilisants appropriés et/ou d'autres excipients peuvent être rajoutés lors de la préparation du vrac final.
[Rapporté en DRT 29.1]

Tous les vaccins covid ARNm n'ont pas systématiquement un vrac final conservé. Le procédé de production peut-être un processus continu de la formulation au remplissage. Il serait utile de le spécifier.

Proposition de rajouter une précision
«[Si le vrac final est conservé, il doit](#) l'être dans des conditions validées en matière de biocharge et de stabilité. La durée de conservation du vaccin en vrac ainsi que le récipient dans lequel il est conservé sont spécifiés. Des spécifications appropriées du vaccin en vrac et d'autres contrôles en cours de production peuvent également être exigés.»
[Rapporté en DRT 32.1]

2-3 Lot final

Proposition de remplacer «Le vrac final est filtré ... » par « [Le lot final est préparé par filtration](#) du vrac final sur un filtre stérilisant »
[Rapporté en DRT 34.1]

4-Identification,

- La mention de préparer ou diluer immédiatement avant de procéder à l'identification a été conservée. Le commentaire reçu demandant le retrait de cette précision n'a pas été retenu et non transmis à la Ph Eur. Bien au contraire, il a été considéré important de ne pas attendre un délai trop important avant de pratiquer les tests.

- Reprise du commentaire précisé de façon plus détaillée dans le chapitre 5.39 (s'y référer ci-dessus)

Proposition envoyée à la Ph Eur, à laquelle l'ANP Fr sera très attentive :

« L'identité de la substance à ARNm contenue dans le vaccin est confirmée par la séquence nucléotidique du transcrit complet ou la séquence de la région codant pour le ou les antigènes d'intérêt. La procédure analytique utilisée pour déterminer l'identité est fondée sur un séquençage (séquençage de Sanger ou séquençage à haut débit, par exemple). Dans un cadre de suivi de production de lot, d'autres méthodes sont utilisables pour permettre une caractérisation rapide utilisant des procédures analytiques telles qu'une électrophorèse

(2.2.31 ou 2.2.47), chromatographie (2.2.46), PCR (2.6.21) permettant de confirmer la taille de la molécule par rapport à un matériau de référence »
[Rapporté en DRT45 dans le 5.36 et DRT 38.1 dans le 5.39]

La monographie générale **0153 / vaccins pour usage humain** mentionne : « Volumes extractibles (2.9.17) » et « Eau (2.5.12) ».
La teneur en eau requise pour les vaccins cryodesséchés a été oubliée.

Proposition de rajouter la teneur en eau (2.5.12).
Toutefois, si on considère que la monographie générale 0153 s'applique à toutes les monographies de vaccins à usage humain, ne devrait-on pas retirer les 2 tests, *in fine*, déjà obligatoires.

6-4 Titrage in vitro de l'expression (sur cellules)

Il n'y a aucune référence à la conformité du résultat du titrage

Proposition d'ajouter : « Le titre *in vitro* de l'expression de l'antigène pour chaque ARNm se situe dans les limites approuvées par l'Autorité compétente pour la préparation considérée »

7- Conservation / Storage

La version actuelle anglophone:

« mRNA vaccines are stored in a **deep-freeze** at a temperature and under conditions (such as protected from light) that ensure their stability over the shelf life. »

A noter, « deepfreeze » est traduit en français uniquement par « congélation ». Cela signifierait une congélation à au moins -70°C, ce qui n'est pas une température standard et qui peut poser problème pour les vaccins.

Proposition d'être plus général:

« mRNA vaccines are stored frozen and under conditions (such as protection from light) or under any other conditions that ensure their stability over the shelf life »

**Dossier 4 : Vaccins à vecteur viral recombinant pour usage humain [5.37]
PA/PH/Exp. 15/T (23) 56 ANP**

Extrait de la note explicative Pharmedica 36.2 :

« En 2020, dans le contexte de la pandémie de COVID-19, l'EDQM a publié, sur son site web (<https://www.edqm.eu/fr/covid-19>), un document sur les vaccins à vecteur viral afin d'épauler les développeurs de vaccins contre la COVID-19. Il contenait une stratégie analytique générique visant à aider les développeurs de vaccins à vecteur viral contre le COVID-19 à élaborer leur propre stratégie analytique. Ce document n'était pas un texte de pharmacopée (il n'a pas été publié dans la Ph. Eur.), sa structure et son contenu étaient similaires à ceux des textes de la Ph. Eur., et bien qu'il ait été élaboré dans le contexte de la pandémie, les principes qu'il décrit pourraient également être appliqués aux vaccins à vecteur viral non dirigés contre la COVID-19.

Ces dernières années, des vaccins à vecteur viral pour usage humain destinés à la prévention de plusieurs maladies infectieuses ayant pour structure de base différents virus ont été développés.

Le nouveau texte général Vaccins à vecteur viral recombinant pour usage humain (5.37) de la Ph. Eur a été élaboré en tenant compte de l'expérience accumulée au sujet des vaccins à vecteur viral, ainsi que des virus utilisés comme structure de base et des technologies

Le présent projet de texte général décrit la production et le contrôle des vaccins à vecteur viral pour usage humain et donne des orientations au sujet des stratégies de contrôle/ d'analyse de leurs principaux attributs qualité. Il s'applique à la fois aux vaccins contenant des vecteurs viraux compétents pour la réplication (vecteurs viraux ayant comme structure de base le virus de la fièvre jaune, le virus de la rougeole ou le virus de la stomatite vésiculaire, par exemple) et aux vaccins contenant des vecteurs viraux incompetents pour la réplication (vecteurs viraux ayant comme structure de base un adénovirus ou le virus modifié de la vaccine Ankara, par exemple), quelle que soit la maladie infectieuse qu'ils ciblent. Il remplace le texte susmentionné, publié pendant la pandémie de COVID-19, dont le contenu a été actualisé afin de refléter l'état actuel des connaissances et des pratiques et adapté pour produire un texte général de la Ph. Eur. »

Un total de **23** commentaires ont été transmis à la Ph Eur : **15** en français et **8** en anglais.

De nombreux commentaires éditoriaux dont on retiendra par exemple :

- « Passages en laboratoire » à remplacer par « étapes de multiplication et de sélection en laboratoire » ou « étape d'amplification et de sélection en laboratoire ».

Proposition de remplacer la phrase « La stabilité génétique et phénotypique du vecteur au niveau ou au-delà du niveau de passages maximal utilisé pour la production est évaluée par des méthodes appropriées » par « la stabilité génétique et phénotypique du vecteur lorsque le nombre maximal de passages pour la production a été atteint ou dépassé est évaluée par des méthodes appropriées

- Proposition de rajouter la NGS dans les méthodes d'identification et dans la recherche de l'ADN résiduel de la cellule hôte

Etude commune à tous les chapitres « vaccins » étudiés ci-dessus sur la terminologie « Préparation »

En France la terminologie « préparation » est ciblée, préparation magistrale, préparation hospitalière et préparation officinale. Préparation pharmaceutique a donc une signification spécifique.

Suite à un commentaire mentionnant le fait qu'il ne s'agit pas d'une préparation et proposant de remplacer ce terme par « produit », la question s'est posée sur les nombreuses phases (répétition de 6 à 19 fois par chapitre) dont voici quelques exemples :

« Elle est conforme à la limite approuvée pour la **préparation** considérée »

« xxx : dans les limites établies pour la **préparation** considérée. »

« La **préparation** est conforme à la limite approuvée pour la **préparation** considérée «

« L'osmolalité du vaccin, après reconstitution dans les cas appropriés, se situe dans les limites approuvées pour la **préparation** considérée »

« Le pH du vaccin, après reconstitution dans les cas appropriés, se situe dans les limites approuvées pour la **préparation** considérée. »

Ci-dessous l'explication de l'interprétation qu'il faut avoir quand on parle de **préparation pharmaceutique** en langage de Ph Eur.

Extrait de la Monographie Générale Préparations Pharmaceutiques 2619 /

"**Les préparations pharmaceutiques sont des médicaments**, généralement constitués de substances actives éventuellement combinées à des excipients, qui sont formulés et mis en forme pharmaceutique de façon à être adaptés à l'usage qui en est prévu, si nécessaire après reconstitution, et qui sont présentés dans un récipient approprié, convenablement étiqueté."

Les **préparations pharmaceutiques** peuvent être soit soumises à autorisation de l'Autorité compétente, soit non soumises à autorisation et réalisées pour les besoins spécifiques d'un ou plusieurs patients conformément à la législation.

Les préparations pharmaceutiques non soumises à autorisation se divisent en 2 catégories :

- les préparations extemporanées, qui sont préparées individuellement pour un patient ou un groupe de patients spécifique et délivrées après leur préparation,
- les préparations stockées, qui sont préparées à l'avance et conservées jusqu'à réception d'une demande de délivrance.

Outre les exigences de la présente monographie, les préparations pharmaceutiques satisfont aux Prescriptions générales et aux chapitres généraux concernés de la Pharmacopée. Les chapitres généraux ont normalement valeur informative et deviennent d'application obligatoire lorsqu'ils sont cités en référence dans une monographie spécifique ou générale, cependant, il peut être indiqué dans le renvoi à ces textes qu'ils sont cités à titre informatif et non dans l'intention de rendre leur application obligatoire.

Les **préparations pharmaceutiques** satisfont également, le cas échéant, aux monographies de formes pharmaceutiques (Capsules (0016) ou Comprimés (0478), par exemple) et aux monographies générales relatives à des catégories de préparations pharmaceutiques (Produits allergènes (1063), Plantes pour tisanes (1435), Préparations homéopathiques (1038), Granules homéopathiques enrobés (2786), Granules homéopathiques imprégnés (2079), Immunosérums d'origine animale pour usage humain (0084), Immunosérums pour usage vétérinaire (0030), Produits biothérapeutiques vivants pour usage humain (3053), Anticorps monoclonaux pour usage humain (2031), Préparations radiopharmaceutiques (0125), **Vaccins pour usage humain (0153)**, Vaccins pour usage vétérinaire (0062), par exemple).

Les substances actives et excipients entrant dans la formulation des préparations pharmaceutiques satisfont aux exigences des monographies générales qui leur sont applicables, par exemple : Substances pour usage pharmaceutique (2034), Huiles essentielles (2098), Extraits de drogues végétales (0765), Drogues végétales (1433), Préparations à base de drogues végétales (1434), Drogues végétales pour préparations homéopathiques (2045), Teintures mères pour préparations homéopathiques (2029), Méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentration (2371), Produits de fermentation (1468), Produits obtenus par la méthode dite de l'ADN recombinant (0784), Huiles grasses végétales (1579).

Les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être administrées dans le corps humain ou animal. Elles peuvent être administrées par injection, par perfusion ou par implantation.

Plusieurs catégories de préparations parentérales peuvent être distinguées :

- les préparations injectables,
- les préparations pour perfusion,
- les préparations à diluer pour injection ou pour perfusion,
- les poudres pour injection ou pour perfusion,
- les gels injectables,
- les implants,
- les préparations intravitréennes

La monographie générale **Vaccin pour usage humain (0153)** cite dans sa définition : « Les vaccins pour usage humain **sont des préparations contenant des antigènes ...** »

D'autres monographies générales telles par exemple sur les anticorps monoclonaux (2031) citent également dans leur définition : « Les anticorps monoclonaux pour usage humain sont des préparations d'une immunoglobuline ... ».

Pour rappel une monographie générale s'applique à toutes les monographies du même domaine thérapeutique. Ainsi, la « 0153 » s'applique à toutes les monographies et chapitres vaccins.

En conséquence les commentaires relatifs au remplacement de « préparation » par « produit » seront analysés au cas par cas et pour partie retirés. La discordance d'interprétation française doit tenir compte de la définition de la Ph Eur. Nous vous engageons à relayer cette spécificité et son explication pour que les utilisateurs de la Ph Eur s'approprient cette subtilité d'interprétation.

Dossier 5 : Vaccins pour usage humain [0153]
PA/PH/Exp. 15/T (22) 28 ANP

Extrait de la note explicative Pharmedia 36.2 :

« La monographie a été révisée afin **1)** de tenir compte des nouvelles catégories et technologies de vaccins apparues ces dernières années, en particulier les vaccins à ARNm et à vecteur viral, **2)** d'étendre au vrac final la possibilité de remplacer l'essai de stérilité par un essai d'évaluation de la biocharge avec une limite stricte et **3)** d'introduire un renvoi au nouveau chapitre général 2.6.40 Essai d'activation des monocytes pour les vaccins contenant des composés intrinsèquement pyrogènes. »

Un total de **12** commentaires a été transmis à la Ph Eur : **9** en français et **3** en anglais
Vaccins à base de bactéries ou d'antigènes bactériens (versions anglaise et française)
Il est écrit « Les anatoxines sont purifiées avant et/ou après détoxification. »
Toutefois, une anatoxine est forcément détoxifiée sinon c'est une toxine et pas une anatoxine.
La phrase est donc à revoir.

Proposition de reprendre la phrase initiale de l'ancienne version de la mono 0153 « [La purification](#) est réalisée avant ou après détoxification »

Production

Version française actuelle « Pour disposer d'essais pertinents, le fabricant doit donc définir pour chaque produit un ou plusieurs seuils appropriés d'intervention ou une ou plusieurs limites appropriées pour la libération du produit, à appliquer au vu des résultats obtenus sur des lots testés cliniquement et sur les lots utilisés pour démontrer la reproductibilité de la production »

Pour une meilleure compréhension, proposition pour la version française :
« [Pour les essais pertinents](#), le fabricant doit donc définir pour chaque produit [une ou plusieurs limites d'action ou de libération appropriées à appliquer](#) au vu des résultats obtenus sur des lots testés cliniquement et ceux utilisés pour démontrer la reproductibilité de la production »

Essai de stérilité des intermédiaires :

« Biocharge préfiltration » ne se dit pas en français
Remplacer « ... que des seuils autorisés de la biocharge préfiltration aient été établis pour la dite filtration ... » par « que des seuils autorisés de la biocharge [avant préfiltration](#) aient été établis pour la dite filtration ... »

Date de péremption :

Version française actuelle « Sauf indication contraire, la date de péremption est calculée à partir du début de l'essai de détermination de l'activité ou à partir du début du premier essai de détermination de l'activité dans le cas d'un vaccin combiné »

Commentaire de l'OMCL France : dans la plupart des cas, la date de début de la période de validité n'est pas calculée à partir de l'essai mais correspond à une date d'une étape dans la production, par exemple date de remplissage du produit fini, date de formulation du produit final vrac, date de lyophilisation,
La péremption calculée à partir du début de l'essai de détermination de l'activité concernait les vaccins pour lesquels l'activité *in vivo* était réalisée sur le produit final vrac. Avec la stratégie 3Rs la plupart des essais d'activité *in vivo* sur le produit final vrac ont été remplacés par des méthodes *in vitro* réalisées sur le produit final réparti et la péremption calculée à partir de l'essai d'activité n'est plus réalisée.

Le texte tel qu'écrit peut prendre en compte cette approche (« sauf indication contraire ») mais il ne s'agit pas d'une pratique habituelle.
Il serait toutefois préférable de revoir ce point

Dossier 6 : Séquençage haut débit pour la détection d'agents étrangers viraux (2.6.41)
PA/PH/Exp. 15/T (21) 27 ANP

Extrait de la note explicative Pharmeuropa 36.2 :

Le séquençage à haut débit (**HTS** pour « *high-throughput sequencing* »), aussi appelé « **séquençage de nouvelle génération (NGS)** » est une technologie de biologie moléculaire de pointe, sensible, de plus en plus utilisée pour la recherche d'agents étrangers viraux dans les produits biologiques. Contrairement aux essais conventionnels utilisés à cet effet (*in vivo*, production d'anticorps, cultures cellulaires ou PCR pour détecter des virus spécifiques), le HTS permet de détecter une large gamme de virus, connus et inconnus. Il présente également des avantages par rapport aux méthodes conventionnelles du point de vue du bien-être animal (3Rs), car il peut remplacer les essais *in vivo*. Le HTS est particulièrement intéressant pour le contrôle des nouvelles lignées cellulaires mais également des semences virales et des récoltes, notamment en cas d'interférence avec les essais conventionnels en raison d'une neutralisation insuffisante du virus vaccinal/vecteur viral ou de la toxicité de l'échantillon

Le séquençage à haut débit a récemment été introduit comme nouvelle méthode d'essai permettant d'évaluer la sécurité virale des produits biotechnologiques dans le guideline **ICH Q5A** (*Guideline on viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin - Scientific guideline*) dans le cadre de la révision **R2** adoptée en novembre 2023. Un panel de virus modèles développé par la FDA a également été récemment adopté en tant que premier panel de référence international de l'OMS pour la détection de virus étrangers dans les produits biologiques par HTS.

Le projet de texte décrit les méthodologies de HTS utilisées pour la détection d'agents étrangers viraux dans les produits biologiques tels que les vaccins, les protéines recombinantes, les vecteurs viraux utilisés en thérapie génique et les produits cellulaires utilisés en thérapie cellulaire. Il décrit les différentes étapes du processus de HTS (prétraitement, extraction des acides nucléiques, traitement des acides nucléiques viraux après leur extraction, préparation des bibliothèques, séquençage, analyse des données à l'aide de bases de données de référence, évaluation scientifique des résultats et enquête de suivi en cas de signal positif), la conception de la méthode (approches ciblées et non ciblées), les approches d'analyse (génomique, viromique et transcriptomique) et les témoins utilisés en routine. Il contient également des recommandations au sujet de la validation des méthodes de HTS, notamment pour la sélection du matériau ajouté (« *spiking material* ») et l'évaluation des caractéristiques de performance pertinentes pour le HTS, ainsi qu'au sujet de la validation spécifique pour le produit considéré. Destiné à aider les utilisateurs à mettre en œuvre cette nouvelle technologie, ce nouveau chapitre général a été élaboré par un groupe international conséquent d'experts.

Il est important de noter qu'une vaste enquête sur les HTS a été préparée de janvier à avril 2023 et envoyée aux parties intéressées en avril 2023.

20 entreprises ont répondu à l'enquête en donnant des informations détaillées sur leurs méthodes HTS et leurs approches pour valider les HTS.

Les résultats de l'enquête ont été soigneusement analysés. Les résultats ont contribué à l'élaboration de la section sur la validation ainsi qu'à renforcer d'autres parties du chapitre 2.6.41, reflétant les connaissances et pratiques actuelles dans le domaine. En tenant compte des résultats de l'enquête, de nouvelles parties de ce chapitre ont également été élaborées, à savoir des sections sur les contrôles dans le cadre de l'exécution de routine, sur les HTS ciblées, et des organigrammes sur des exemples de flux de travail HTS et sur la bioinformatique.

Un total de **40** commentaires a été transmis à la Ph Eur : **7** en français et **33** en anglais. **17** commentaires anglophones n'ont pas été débattus en séance. La majorité des commentaires réceptionnés sont anglophones et ont été rapportés dans la version anglaise de l'outil DRT directement en anglais

Les experts français du groupe HTS de la Ph Eur n'ont pas pu être présents. Les commentaires seront regardés avec ces experts avant le prochain groupe HTS.

Quelques commentaires éditoriaux tels par exemple :

- Microscopie électronique à transmission
- Traduction de « Breadth of detection » par « Largeur de détection » n'est pas optimale, proposition de remplacer par « Etendue de détection » ou par « spectre de détection »

Remarque générale :

L'acronyme « **SHD** » n'est pas un acronyme usuel. Seuls « HTS pour «High-Throughput Sequencing » et NGS pour « *Next-Generation Sequencing* » sont utilisés et ce même par les francophones.

Proposition d'utiliser dans l'ensemble du texte « HTS pour *High-Throughput Sequencing* » et non SHD

Remarque : « SHD » est utilisé par ailleurs dans le cadre des vaccins pour « Single Human Dose »

- Il est évoqué l'accréditation 17025 nécessaire en biologie clinique humaine mais l'industrie pharmaceutique n'est pas soumise à celle-ci. Les bonnes pratiques de laboratoire et les bonnes pratiques de fabrication les obligent à valider leur méthode ou à s'assurer que leurs prestataires soient en conformité avec la législation (qualité, validation de méthode ...). Le HTS est une analyse extrêmement complexe pas tant au niveau technique qu'au niveau de l'interprétation, de la Bio-informatique avec utilisation des bases de données choisies de manière rigoureuse.

Ce document Pharmacopée permet d'attirer l'attention sur tous les critères nécessaires à la sécurisation d'une telle analyse.

1. INTRODUCTION ET CHAMP D'APPLICATION

Commentaire éditorial pour une lecture plus fluide :

- *Le HTS peut être utilisé pour détecter tous les **acides nucléiques génomiques viraux** (ADN et ARN, **approche génomiques**), les ARN viraux (approche transcriptomique) ou **l'ensemble** des génomes viraux encapsidés (approche viromique).*

Suite aux échanges sur la transcriptomique, on peut argumenter via

- Le **schéma 2.6.41 -1** reprend « Génomes viraux » et « Transcrits viraux ».
- **ICH Q5A (R2)**, ligne directrice qui concerne les tests et l'évaluation de la sécurité virale des produits biotechnologiques et qui mentionne :
« La NGS peut être utilisée pour détecter les séquences virales présentes dans l'ADN cellulaire (génomique) ou exprimées sous forme d'ARN dans les cellules (transcriptomique), ou pour détecter le génome viral présent dans les particules (viromique). Il convient de justifier le choix de ces différentes stratégies. »

- Des commentaires très précis sur les schémas 2.6.41 ont été transmis à la Ph Eur
- Il est évoqué les bases de données acides nucléiques génomiques et des bases de données en rapport avec les protéines virales (acides aminés). Plusieurs commentaires ont été reçus dans ce sens.

Extrait de la note explicative Pharmed 36.2 :

Le présent chapitre général définit les exigences applicables à la production et au contrôle des **produits cellulaires**. Elles ne sont pas nécessairement exhaustives pour un cas donné et des exigences complémentaires/supplémentaires peuvent être nécessaires. Les dispositions de ce chapitre général n'excluent pas l'utilisation de méthodes alternatives de production et de contrôle jugées acceptables par l'Autorité compétente.

Ce chapitre général contient une section Définition, une section définissant les exigences générales qui s'appliquent à tous les produits cellulaires et quatre sections individuelles détaillées, décrivant des exigences spécifiques supplémentaires applicables aux cellules souches ou progéniteurs hématopoïétiques humaines, aux chondrocytes humains, aux cellules souches limbiques humaines et aux cellules stromales mésenchymateuses humaines. Autrement dit, les produits à base de chondrocytes humains, par exemple, doivent satisfaire à la fois aux exigences générales et aux exigences supplémentaires décrites dans la section spécifiquement consacrée aux chondrocytes humains.

Des considérations spécifiques relatives aux modifications génétiques et aux exigences qui s'y appliquent sont décrites dans la monographie générale Médicaments de thérapie génique pour usage humain (3186).

Les cellules déjà couvertes par la monographie Cellules souches hématopoïétiques humaines (2323) sont hors champ d'application du présent chapitre général.

Un total de **68** commentaires a été transmis à la Ph Eur : **68** en français et **0** en anglais. Seuls les commentaires discutés au cours du CFP BIO font l'objet d'une mention dans ce Compte rendu. Ils ne sont pas exhaustifs.

Un certain nombre de commentaires éditoriaux ont été rapportés tel par exemple :
« Le procédé de production génère un produit cellulaire dont ... » à la place de « donne »
« Fragmentation enzymatique » remplacé par « digestion enzymatique »

2.1.1. SUBSTANCES ET MATÉRIAUX UTILISÉS EN PRODUCTION

- Il est préconisé d'utiliser des milieux sans sérum. Toutefois la possible utilisation de **sérum irradié** a été posée. Des références de tels sérums sont de plus disponibles.

- Est écrit « Les dons de produits dérivés du sang et des tissus humains satisfont aux réglementations et directives en vigueur en matière de collecte de sang humain et de prélèvement de cellules ou tissus humains. »

Un débat a eu lieu sur le sujet concernant les dons de produits dérivés du sang et des tissus humains qui doivent satisfaire aux réglementations et directives en vigueur en matière de collecte de sang humain, et de prélèvement de cellules ou tissus humains .

Faut-il préciser « européennes » ? Certains pays (Royaume uni, Suisse...) ne sont pas dans l'Europe et la convention de Pharmacopée européenne à des signataires plus nombreux que les pays de la commission européenne.

Pour rappel toutefois, une note de bas de page, un peu plus loin dans le texte en 2.1.2. **CELLULES SOURCES** mentionne :

« Les cellules ou tissus primaires utilisés sont issus de donneurs rigoureusement sélectionnés et doivent satisfaire aux réglementations et directives applicables au don, à l'obtention et au contrôle des cellules ou tissus humains⁽¹⁾. Les exigences locales peuvent également être prises en compte. »

« (1). Les réglementations et directives applicables au sein de l'UE comprennent les directives 2004/23/CE et 2002/98/CE. »

Des recommandations relatives au recrutement, à la sélection et au contrôle des donneurs, ainsi qu'au don et au prélèvement de cellules sources ont été publiées par le **Conseil de l'Europe** [Recommandation **CM/Rec(2020)5** sur la qualité et la sécurité des cellules et tissus destinés à des applications chez l'homme et Recommandation n° R(95)15 pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins]. Les annexes à ces recommandations sont téléchargeables gratuitement sur le site web de l'EDQM sous « Guide relatif à la qualité et à l'innocuité des tissus et cellules destinés à des applications humaines » et « Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins ».

Extrait CM/Rec(2020)5 « Recommande que les gouvernements des États membres, compte tenu de leurs dispositions législatives, réglementaires et administratives nationales, prennent toutes les mesures et dispositions nécessaires pour garantir que les normes de qualité et de sécurité en matière de don, de préparation et d'application clinique des tissus et cellules soient appliquées conformément aux lignes directrices figurant à l'annexe de la présente recommandation (Site EDQM / *Guide to the Quality and Safety of Tissues and Cells for Human Application*) ».

Extrait monographie « Cellules souches hématopoïétiques humaines (2323) »

Donneurs : « Si des produits allogéniques sont utilisés, ils proviennent de donneurs ayant fait l'objet d'une sélection rigoureuse conformément aux critères de sélection des donneurs. La directive 2004/23/CE de l'Union Européenne traite des critères de sélection des donneurs.»

Décision : Il est décidé de rapporter cette remarque à la Ph Eur

Bien que la partie 2.1.1 traite de substances et matériaux utilisés en production, il faut rajouter le référencement au chapitre 2.6.27 pour les cellules nourricières (feeder cells) qui sont des produits cellulaires (réactifs composés de cellules)

Proposition : Stérilité (2.6.1). La substance satisfait à l'essai ou [Contrôle microbiologique des produits cellulaire \(2.6.27\) pour les Cellules \(cellules nourricières\)](#)

Viabilité cellulaire : rajouter le référencement au 2.7.29

2.1.2. CELLULES SOURCES

- Est écrit : « Les cellules peuvent être issues de cellules ou tissus prélevés chez des donneurs humains, vivants ou décédés, des fœtus avortés ou des animaux sains.»

Rajouter les « embryons non désirés » qui sont une source pour toutes les lignées de cellules embryonnaires. Il peut s'agir de prélèvement au stade de « blastocyste », stade précoce, avant les stades d'embryon, puis de fœtus.

Proposition : « Les cellules peuvent être issues de cellules ou tissus prélevés chez des donneurs humains, vivants ou décédés, [d'embryons non désirés](#), des fœtus avortés ou des animaux sains.»

- Remplacer « les exigences locales peuvent également être prises en compte.» par « les exigences locales [sont à prendre en compte](#).»

- Est écrit : « La procédure de prélèvement est standardisée afin de réduire au ~~minimum~~ [maximum](#) la variabilité au sein d'un même site ou entre différents sites de prélèvement de cellules ou tissus.»

En pratique dans des études multicentriques, avec plusieurs pays, un même site ne peut pas se plier à toutes les exigences de tous les demandeurs. Il faudrait assouplir cette exigence.

Proposition : « La procédure de prélèvement est standardisée [autant que possible afin de réduire au maximum la variabilité](#) au sein d'un même site ou entre différents sites de prélèvement de cellules ou tissus. »

Sécurité virale : il est référencé le chapitre 5.2.8 (TSE) uniquement.

Il est demandé de rajouter « [ou d'autres agents viraux](#) ».

- « Back- up », stockage et responsabilités pour limiter le temps de stockage : Problématique évoquée par une banque de tissus cellules, pas tout à fait dans le champ de la pharmacopée. Il existe différents cas de back- up.

- Est écrit : « Si les cellules prélevées dépassent les besoins de la fabrication, les matières excédentaires peuvent être conservées sur le site de production comme stock de secours (« back-up»), utilisé, par exemple, pour démarrer un autre cycle de production. [Dans ce cas, les conditions de conservation permettent de veiller à ce que la qualité des matières soit maintenue.](#) »

Proposition de précision « Dans ce cas, les conditions et [durées de conservation](#), qui permettent de veiller à ce que la qualité des matières soit maintenue [devront être déterminées.](#) »

Conservateurs antimicrobiens

- Est écrit : « La pénicilline, tous les autres antibiotiques à noyau Beta-lactame et la streptomycine ne doivent pas être utilisés pendant la production ni ajoutés au produit final. »

Il existe des molécules à noyaux β -lactame tel certains inhibiteurs de β lactamase (ex Ac clavulanique, Sulbactam, Tazobactam) qui n'ont pas cette utilisation.

Proposition : « La pénicilline, [toutes les autres \$\beta\$ lactamines](#) et la streptomycine ... »

Expansion cellulaire

Le nombre maximal de passages va dépendre du type de cellule. Les cellules souches pluripotentes notamment les embryonnaires et les IPS (cellules souches pluripotentes induites) peuvent avoir un nombre de passage important (voire 100) mais pour les cellules stromales mésenchymateuses, on ne va que jusque 3 ou 4 passages.

Proposition : « Afin de réduire le risque d'instabilité génétique des cellules, le nombre [maximal de passages et de doublements de population est défini en fonction du type de cellule.](#) »

Autres modifications cellulaires

Il est proposé de ne pas limiter les contrôles à l'identité et la pureté. Le paragraphe a nécessité d'être restructuré et à être plus généraliste.

Stabilité génétique

- Est écrit : « La stabilité génétique peut être influencée par la durée de la culture d'expansion et les conditions de culture. »

En anglais « *expansion culture time* » traduit en « durée de la culture d'expansion » doit être remplacé par « durée de l'étape d'expansion ».

Proposition : remplacer par « La stabilité génétique peut être influencée [par la durée et les conditions de l'étape d'expansion.](#) »

- Dosage de l'activité télomérase, dosage de la capacité de prolifération, dosage de la sénescence ne sont pas corrects en français.
La traduction du terme « assay » anglais par « dosage » en français est une règle de Ph Eur mais qui ne peut pas être appliquée ici.

Proposition de remplacer par [Tests d'activité](#) de la télomérase, [tests de](#) capacité de prolifération, [tests de](#) sénescence.

Un commentaire pointu a porté sur le vieillissement et la sénescence.

Un échange important s'est tenu sur ces notions

Le vieillissement amène à la sénescence. Ce sont 2 qualificatifs n'ayant pas la même définition au niveau cellulaire. La sénescence correspond à l'arrêt de cycle cellulaire et de prolifération. Le vieillissement lui va aboutir à une sénescence. Les cellules sénescents sont incapables de proliférer. C'est plutôt la cellule vieillissante qui va entraîner des possibles mutations et de l'instabilité génétique.

Proposition d'intituler le paragraphe « Stabilité génétique [et sénescence](#) »

et de le restructurer et de le libeller avec un peu plus de détail (explications) comme suit :

[La culture cellulaire prolongée entraîne un](#) vieillissement cellulaire [pouvant amener à une sénescence](#) et est un facteur critique d'accumulation de mutations qui accroissent le risque de transformation. La stabilité génétique peut être influencée [par la durée et les conditions de l'étape d'expansion](#). Des protocoles de culture sont mis au point et standardisés dans le but de contrôler la sénescence et l'instabilité génétique : les durées de culture, en particulier, sont contrôlées.

[La sénescence](#) est analysée par des méthodes appropriées, [notamment l'analyse de](#) l'activité télomérase, de la capacité de prolifération [et le dosage de protéines sécrétées ou cytoplasmiques](#).

[La stabilité génétique](#) des cellules est analysée par des méthodes appropriées, notamment le caryotypage, la PCR, l'hybridation fluorescente in situ, le séquençage de l'ADN des variants génétiques, l'hybridation génomique comparative [et/ou](#) les biopuces »

Proposition de remplacer « La stabilité génétique est évaluée à un niveau de passages sur culture cellulaire au moins égal au niveau maximal utilisé pour la production » par « La stabilité génétique est évaluée [après un nombre de](#) passages sur culture cellulaire au moins égal au [nombre](#) maximal de passages utilisé pour la production.»

- remarque relative à l'anglais « cell bank & cell stock », rajouter Banques de cellules et [stocks de cellules](#)

Pour information « stock de cellules » sont issus d'un nombre limité de passages. Le nombre d'aliquot est limité.

- Proposition de remplacer « Milieu usé » par « [Milieu après utilisation](#) »

- Une discussion a porté sur les chapitres référencés. Le chapitre 2.6.16 s'applique surtout aux vaccins. Le **5.2.3** et le **5.1.7 Sécurité virale** sont les chapitres à référencer. La qualification du donneur est toutefois l'étape initiale et primordiale pour assurer la sécurité virale.

- Un commentaire n'a pas été retenu concernant la contamination particulière. La version initiale est gardée :

Contamination particulière. Elle est déterminée par inspection visuelle ou par toute autre méthode appropriée. Elle satisfait à la limite approuvée pour le produit considéré.

Contrôle microbiologique :

Est écrit : « Selon le produit considéré, le lot final satisfait à l'essai du contrôle microbiologique (2.6.27), à l'essai de stérilité (2.6.1), ou aux essais de contrôle microbiologique des produits non stériles, à savoir le dénombrement microbien (2.6.12) ou la recherche de microorganismes spécifiés (2.6.13). »

Le dénombrement microbien (2.6.12 et 2.6.13) ne semble pas pertinent pour le produit final.
Proposition de le supprimer à cette étape de produit final cellulaire.

Remarque /En Thérapie génique sur les cellules génétiquement modifiées, ce sont le 2.6.27 ou 2.6.1 qui sont requis.

- Pyrogénicité

Pour une application topique, ce test a-t-il un sens ? Ou concernant des produits ayant *in fine* un effet pyrétique (certaines CART Cells)

Pour plus de souplesse, rajouter « [le cas échéant](#) », et en anglais « [if applicable](#) »

- Est écrit juste après mycoplasmes et avant « mycobactéries, agrégation des cellules, stabilité génétique, doublement de la population, morphologie » : « En fonction du produit cellulaire considéré et s'il y a lieu, **les essais complémentaires** suivants sont exigés, selon la décision de l'Autorité compétente »

Recommandation de mettre cette phrase plus en évidence car elle peut passer inaperçue

3.4.2.3 Caractérisation des produits à base de CSM

Remarque déjà faite précédemment. En français, le terme dosage ne convient pas :
Remplacer « dosage de différenciation *in vitro* » par « [test de](#) différenciation *in vitro* »

- Est écrit « l'expression de protéines, la sécrétion de facteurs de croissance ou de cytokines, ou les dosages d'absorption (sécrétion d'ANGPT2, sécrétion de TIMP2 ou absorption du bFGF, par exemple) »

Proposition de rajouter l'expression de protéines ([IDO par exemple](#)) ...

Prochain CFP BIO : Jeudi 3 octobre 2024 (Pharmeuropa 36.3)