

# Compte-rendu

**Direction :** Direction des Métiers Scientifiques

**Pôle :** Pharmacopée et Préparations pharmaceutiques

**Personnes en charge :**

- 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

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

Séance du **Mardi 14 Octobre 2025 9H30 – 17h30**

### Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
Point I	<b>9h15 – Ouverture de la session en visioconférence</b> <b>9h30 – Début de séance et introduction</b>	
Point II	<b>Points sur les déclarations publiques d'intérêts</b>	Pour information
Point III	<b>9h45</b> – Point sur l'appel à candidature CFP et Experts Ph Eur – Activités de la Pharmacopée Eur. / Retour d'informations  <b>Pharmeuropa 37.3 juillet septembre 2025</b>	Pour information
Point IV	<b>10h00 – Chapitre 5.34 Informations complémentaires sur les médicaments de thérapie génique pour usage humain</b> <b>Révision (ajout section 6 page 21 de la Version Française)</b> Section 6- Médicaments de thérapie génique à ARNm pour usage humain <b>PA/PH/Exp. GTP/T (24) 8 ANP</b> Groupe GTP Ph Eur	Pour discussion
	Délibération membres CFP et ANSM	Pour avis
Point V	<b>Vaccins pour usage vétérinaire (Gp 15V)</b> <b>11H00 - Vaccin de la fièvre catarrhale (inactivé) (2899)</b> <b>Nouvelle monographie</b> <b>PA/PH/Exp. 15V/T (19) 46 ANP</b>	Pour discussion

	Délibération membres CFP et ANSM	Pour avis
Point VI	<p><b>Sang humain et produits dérivés du sang (Gp 6B)</b>  <b>14h00- Chapitre 2.6.42 / Essai de l'activité procoagulante dans les préparations d'immunoglobulines</b>  <b>Nouveau chapitre</b>  <b>PA/PH/Exp. 6B/T (24) 1 ANP</b>  Groupe 6B de la Ph Eur  Monographies impactées / référence au 2.6.42  - Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse 0918 PA/PH/Exp. 6B/T (24) 11 ANP  - Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie sous-cutanée 2788 PA/PH/Exp. 6B/T (24) 12 ANP</p>	Pour discussion
Point VII Vaccins	<p><b>Vaccins pour usage humain (Gp 15)</b>  <b>15h00- Chapitre 5.2.14 Substitution de méthode(s) in vitro aux méthodes in vivo pour le contrôle de la qualité des vaccins</b>  <b>Révision</b> (partie Essais d'innocuité page 4 &amp; 5 de la VF)  PA/PH/Exp. 15/T (25) 2 ANP</p>	Pour discussion
	<p><b>Vaccins grippe (influenza vaccines)</b>  Limite supérieure de teneur en antigène hémagglutinine pour chaque souche – pour les nouveaux vaccins grippe  <b>Révision</b>  PA/PH/Exp. 15/T (25) 14 ANP 0158  PA/PH/Exp. 15/T (25) 15 ANP 0159  PA/PH/Exp. 15/T (25) 16 ANP 0869  PA/PH/Exp. 15/T (25) 17 ANP 2053  PA/PH/Exp. 15/T (25) 18 ANP 2149</p>	Pour Information
	Délibération membres CFP et ANSM	Pour avis
Point VIII	<p><b>16h00 Adalimumab (solution concentrée de) 3147</b>  <b>Nouvelle monographie</b>  PA/PH/Exp. MAB/T (24) 4 ANP  Groupe MAB de la Ph Eur</p>	Pour discussion
	Délibération membres CFP et ANSM	Pour avis
	<b>17h30 – Fin de réunion</b>	

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio Matin	Présent visio Ap midi	Absent /excusé
BLOUIN Véronique	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COLIAT Pierre	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
COLIN Thierry	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio Matin	Présent visio Ap midi	Absent /excusé
DAYAN-KENIGSBERG Jacqueline	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DECOUSSE Jean-Winoc	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DOUZIECH-EYROLLES Laurence	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUFOUR Nicolas	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DUVAL Raphael	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FAIVRE Lionel	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LORTEAU Céline	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MONRIBOT-ALBINO Anthia	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
NIEL Philippe	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIROT Fabrice	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BOULEY Martine	ANSM DMS : Cheffe de pôle PharmacoPrep	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERTOCCHI Agnès	ANSM DMS Pharmacopée Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHARLIER-BRET Natacha	ANSM DMS Pharmacopée Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SALOMON Valérie	DMS Directrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KORIMBOCUS Jehanara	CTRL/LISBIO	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUFFOUR Marie-Thérèse	DMS QBIOSV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RIDOUX Valérie	CTRL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DESBOS Cyrielle	CTRL LISBIO	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OURLIN	DMS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio Matin	Présent visio Ap midi	Absent /excusé
Jean-Claude	QBIOSV				
LOPES Sandra	DMS QBIOSV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUFAY Sophie	DMS QBIOSV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Introduction

### Point II sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Toutes les DPI des membres présents étaient à jour, le jour du CFP.

Il est rappelé l'enregistrement sonore des débats, ainsi que l'obligation de disposer d'une Déclaration Publique d'Intérêts à jour sur le site « DPI Santé » pour pouvoir assister à la séance.

#### - Tour de table

6 membres sur 13 étaient présents le matin et 7 l'après-midi.

Le quorum est donc bien atteint.

Nous remercions les experts ayant procédé au renouvellement de leur candidature au CFP BIO et remercions l'ensemble des experts pour tout le travail accompli pendant le mandat en cours.

### Point III : Activités de la Pharmacopée Européenne / Retour d'informations

#### Appel à candidature :

Un rappel est fait sur l'appel à candidature de la **Pharmacopée Européenne**, toujours ouvert à ce jour pour de nouveaux experts. Pour rappel la Ph Eur compte une soixantaine de groupes et environ 90 experts français. L'Autorité Nationale de Pharmacopée (ANP Fr) **assure la coordination scientifique et maintient la communication avec tous les experts français nommés.**

L'appel à candidature concernant les **comités français de pharmacopée** dont le CFP Bio est clos. Une majorité des membres ont refait acte de candidature. L'ANSM remercie la totalité des experts pour leur assiduité et les échanges fructueux durant ce mandat.

#### Quelques informations depuis le dernier CFP de juillet :

Le Chapitre 5.32 *Produits cellulaires pour usage humain* fait l'objet d'une demande de révision à la prochaine Commission Européenne de Pharmacopée, pour l'ajout d'une section sur préparations à base de kératinocytes, fibroblastes et de lymphocytes.

Après le chapitre 2.5.43 *Chromatographie d'exclusion pour les anticorps monoclonaux recombinants à usage thérapeutique*, un nouveau chapitre est ajouté au programme de travail du groupe MAB (Anticorps monoclonaux). Il s'agit du chapitre 2.5.49 sur la méthode d'*électrophorèse en gel (CE-SDS)* pour les *anticorps monoclonaux recombinants thérapeutiques*.

De nombreux commentaires sur le chapitre 5.1.6 sont à l'étude dans le groupe 1 de la Ph.Eur.

## **Point IV : Chapitre 5.34 Informations complémentaires sur les médicaments de thérapie génique pour usage humain**

**Révision (ajout section 6 page 21 de la VF)**

### **6- Médicaments de thérapie génique à ARNm pour usage humain**

PA/PH/Exp. GTP/T (24) 8 ANP

La présidente du groupe GTP (ANSM) rappelle la genèse du chapitre 5.34 issu du chapitre 5.14 désormais abrogé et présente la révision du chapitre 5.34 qui concerne l'ajout d'une section 6 sur les médicaments de thérapie génique à ARNm pour usage humain.

Il est expliqué le renvoi aux textes initialement écrits pour les vaccins à ARNm et publiés récemment :

**5.40 / Matrice d'ADN pour la préparation de substances à ARNm**

**5.39/ Substances à ARNm pour la production de vaccins à ARNm pour usage humain**

**5.36 Vaccins à ARNm pour usage humain**

*Pour info/ rappel ces textes ont été étudiés en CFPBIO du 25 juin 2024 (Pha 36.2)*

Du point de vue fabrication et contrôle, il y a de nombreux points communs entre les vaccins et les médicaments de thérapie génique utilisant la technologie de l'ARNm. En dehors des vaccins à ARNm contre les maladies infectieuses, ces ARNm sont classés jusqu'à présent comme médicaments de thérapie génique. On peut citer comme exemple, l'utilisation de ces ARNm dans le cadre de stratégies d'immunothérapie anti tumorale où l'on va introduire une séquence codant un ou des antigènes de tumeurs pour que l'organisme déclenche une réponse immunitaire anti tumorale. On peut également les utiliser dans le cadre du traitement de maladies génétiques d'ordre métabolique où l'on va apporter l'ARNm qui permettra la production de la protéine manquante.

Différents systèmes de vectorisation des ARNm dont la fonction est de protéger l'ARNm ont été introduits dans ce chapitre à la différence de ce qui est proposé pour les vaccins à ARNm. Dans le chapitre vaccins à ARNm seuls les nanoparticules lipidiques sont décrites correspondant à ce qui est utilisé actuellement comme vecteur pour les vaccins du marché

Les commentaires réceptionnés ont été essentiellement d'ordre éditorial sur la version française, démontrant qu'il est important de relire la version française en fin de parcours.

- éditorial : le mot « clairance » serait-il plutôt à remplacer par « élimination » ? Etant donné qu'il s'agit dans le cas présent plutôt d'une réduction, le terme élimination n'est pas optimal dans ce cadre. Il est décidé qu'il est préférable de laisser « clairance » et le commentaire ne sera pas proposé. A noter que le terme anglais est « clearance ».

La monographie générale 3186 mentionne par 4 fois le terme clairance et nécessiterait d'être révisé si on changeait de terminologie, le terme clairance sera donc laissé pour l'ensemble des textes.

En 6-1 définition, il sera demandé de revoir la traduction française et de remplacer la phrase « Leur activité thérapeutique est directement liée au produit transgénique de l'expression génétique de l'ARNm recombinant » par « Leur activité thérapeutique est directement liée **au produit issu de la traduction de l'ARNm** », ce qui est plus compréhensible, par ailleurs conforme à la version anglaise et parce que l'ARNm n'est pas au sens strict un transgène.

Il est décidé de revoir la traduction de l'anglais

*«Some of these delivery systems may also be engineered to improve the target specificity and reduce possible toxicities, and this can have an impact on the biodistribution of the mRNA»*

Comme suit :

« Certains de **ces systèmes d'administration** peuvent également être conçus pour améliorer la spécificité du ciblage et réduire les toxicités éventuelles, ce qui peut avoir un impact sur la biodistribution de l'ARNm. »

En 6-2 système de production, il sera demandé de revoir comme suit : « à l'ajout de la coiffe en 5' **et de la queue en 3'** ». De même dans le titre en 6-2-2, revoir comme suit. « Éléments nécessaires à la transcription in vitro, à l'ajout de la coiffe en 5' **et de la queue en 3'** » conforme à l'anglais « **Materials for in vitro transcription, 5' capping and 3' tailing** ».

Paragraphe activité biologique :

Pour rappel « Assay » en anglais est traduit systématiquement dans la Ph Eur par « dosage » en français, ce qui n'est pas une traduction optimale mais compte tenu de l'impact sur les autres textes, il est décidé de garder la version initiale. « **An appropriate surrogate assay** » traduit par « un autre dosage approprié ». « Un essai de substitution approprié » n'a donc pas été retenu pour ces raisons.

En fin de monographie, remplacer "pour cibler des tissus du corps humain spécifiques " par "des tissus spécifiques du corps humain",

Sur un total de 12 commentaires réceptionnés (5 identiques), **4** ont été transmis à la Ph Eur

## Point V : Vaccins pour usage vétérinaire (Gp 15V)

### Vaccin de la fièvre catarrhale (inactivé) (2899) / Bluetongue vaccine (inactivated) (2899) *Vaccinum febris catarrhalis*

Nouvelle monographie : PA/PH/Exp. 15V/T (19) 46 ANP

L'expert français du groupe des vaccins vétérinaires a présenté le sujet dans sa globalité. La fièvre catarrhale initialement absente en Europe est maintenant bien installée en Europe suite à la migration des insectes hématophages responsables de la transmission de cette maladie. La monographie concerne les sérotypes 1 4 et 8 du virus. Il est à noter que le sérotype 3, non concernée par la monographie en cours a atteint la France durant l'été 2024.

#### Commentaire sur la taxonomie

- Proposition d'introduire le nom officiel du virus, selon la base ICTV ***Orbivirus caerulinguiae*** dans la section définition des versions française et anglaise par exemple (entre parenthèse). Comme suit : « Le vaccin inactivé de la fièvre catarrhale (*Orbivirus caerulinguiae*) est une ... » Considérant qu'il s'agit d'une nouvelle monographie, que la dénomination ICTV semble stable depuis 2023, cela permettrait de commencer à mettre les monographies de vaccins vétérinaires, lorsque nouvelles, en adéquation avec la nomenclature internationale des virus de l'ICTV repris dans la base NCBI.

[Taxon Details | ICTV](#)

Pour rappel, ce sujet concernant la taxonomie virale avait déjà fait l'objet d'une discussion au CFP BIO du 3 Octobre 2024 à propos du texte 5.2.5 / Gestion des agents étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires. Cela sera une première étape dans le bon sens par rapport aux échanges de 2024.

You selected the 2023 release of Species *Orbivirus caerulinguae* (MSL 39)

2024 EC 56, Bari, Italy, August 2024  
Email ratification February 2025 (MSL #40)  
release v2, August 22, 2025 CURRENT RELEASE

Species *Orbivirus caerulinguae* is unchanged

Lineage: *Riboviria* > *Orthornavirae* > *Duplornaviricota* > *Resentoviricetes* > *Reovirales* > *Sedoreoviridae* > *Orbivirus* > *Orbivirus caerulinguae*

Export lineage: [Copy to the clipboard](#) [Download](#) [Settings](#)

2023 EC 55, Jena, Germany, August 2023  
Email ratification April 2024 (MSL #39)  
release v4, October 30, 2024

Species *Orbivirus caerulinguae* is a rename of *Bluetongue virus*

Lineage: *Riboviria* > *Orthornavirae* > *Duplornaviricota* > *Resentoviricetes* > *Reovirales* > *Sedoreoviridae* > *Orbivirus* > *Orbivirus caerulinguae*

Export lineage: [Copy to the clipboard](#) [Download](#) [Settings](#)

Proposal: [2023.033M.Sedoreoviridae\\_sprenam](#)

- En conséquence, la question sur la légitimité du titre latin de la monographie, pour rappel reporté dans le titre des 2 versions française et anglaise « *Vaccinum febris catarrhalis inactivatum* » se pose. En effet, le nom officiel du virus reprend la traduction latine de « Bluetongue » (caerulinguae/ langue bleue) et non de fièvre catarrhale. Cette formulation n'est-elle pas source de confusion dans la version anglaise et auprès des anglophones ? Proposition de modifier le titre latin dans les deux versions comme suit : « *Vaccinum caerulinguae inactivatum* »

Il est à noter que la règle de nomenclature des monographies de vaccins vétérinaires consiste en : le nom de la maladie ciblée, avec parfois un nom de maladie qui n'a rien à voir avec l'agent responsable.

- Section 2.3.2 lignes 12-15, version française :

Dans le domaine des vaccins vétérinaires, on valide l'efficacité des vaccins en faisant une épreuve virulente sur espèce cible et la phrase proposée en français n'est pas compréhensible.

Proposition de se conformer à la version anglaise :

« *Challenge at an appropriate time after the last vaccination all the animals by an appropriate route with a sufficient quantity of a suspension of a fully virulent virus of the same serotype as that used in the preparation of the vaccine to establish viraemia in non-vaccinated control animals* »

Et de revoir la traduction française de la fin de paragraphe comme suit :

*Après un délai approprié à compter de la dernière vaccination, soumettez tous les animaux à une épreuve virulente en leur administrant, par une voie appropriée, une quantité suffisante d'une suspension d'une forme hautement virulente du même sérotyp de virus que celui utilisé dans la préparation du vaccin employé pour l'épreuve de virémie pratiquée, afin d'établir la virémie chez les animaux témoins non vaccinés.*

- Section 2.3.2 lignes 20, version française :

Explication / Il est pratiqué une épreuve virulente avec au moins 5 animaux vaccinés et au moins 2 animaux témoins. Afin de valider l'épreuve virulente il est attendu que les animaux témoins soient virémiques pendant au moins 9 jours.

Afin d'éviter une ambiguïté d'interprétation, il est demandé de modifier comme suit :  
« L'essai n'est pas valable si au moins l'un des animaux témoins est virémique pendant moins de 9 jours »  
La version anglaise est: « The test is not valid if any of the control animals show viraemia lasting less than 9 days»

Remplacer dans la première phrase de la version française « en maintenant des propriétés immunogènes appropriées » par « tout en conservant des propriétés immunogènes appropriées »

**5** commentaires ont été transmis à la Ph Eur. Il s'agit de commentaires éditoriaux sur la version française de la monographie dont certains d'importance pour améliorer ou permettre la compréhension et pour éviter des ambiguïtés.

Cet exercice montre une fois de plus l'importance de la relecture attentive de la version française à cette étape afin d'avoir les deux versions officielles en anglais et en français en totale adéquation.

## **Point VI : Sang humain et produits dérivés du sang (Gp 6B)**

### **Chapitre 2.6.42 / Essai de l'activité procoagulante dans les préparations d'immunoglobulines**

#### **Nouveau chapitre PA/PH/Exp. 6B/T (24) 1 ANP**

Ce texte était très attendu, il a nécessité un gros travail basé sur des études collaboratives. Il fait suite à l'observation d'effets secondaires thromboemboliques observés suite à l'injection d'immunoglobulines intraveineuses et sous-cutanées en 2010. La cause identifiée semblait être une contamination par le facteur XI activé (Xla). A cette époque, les monographies d'immunoglobuline avaient été révisées pour prendre des mesures au niveau de la **production** pour éviter une activité procoagulante et un document stratégique avait été publié et approuvé par l'EMA. Des études collaboratives ont été mises en place pour sélectionner des tests suffisamment sensibles vis-à-vis du facteur Xla mais également assez larges pour détecter toute activité procoagulante. La publication de ce chapitre en résulte. Une méthode chromogénique a été choisie pour le facteur Xla (méthode A) ainsi que deux méthodes non spécifiques pour détecter une activité procoagulante : le test de génération de thrombine méthode B de la monographie et la mesure du temps de thromboplastine partielle non activée NAPTT, méthode C.

Peu de commentaires ont été reçus, ils étaient essentiellement d'ordre rédactionnel, quelques précisions ou modifications dans la traduction seront proposées ainsi que l'ajout d'acronymes avec leur signification lorsque cela semble nécessaire à une bonne compréhension.

Lorsqu'il est fait état d'« expériences de contamination artificielle ... » en anglais « spiking experiment », on proposera plutôt « ajouts dosés ».

Il est demandé de préciser l'expression « blanc tampon » qui relève plutôt du langage oral. La phrase « Le blanc tampon est utilisé comme témoin négatif afin de confirmer que le substrat plasmatique est non activé... » pourrait être remplacée par « Le tube contenant du tampon (« blanc ») est utilisé comme témoin négatif afin de confirmer que le substrat plasmatique est non activé (le temps de coagulation est généralement de l'ordre de 200-350 s pour du plasma normal)... »

## **Monographies impactées / référence au 2.6.42**

- **Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse 0918 PA/PH/Exp. 6B/T (24) 11 ANP**
- **Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie sous-cutanée 2788 PA/PH/Exp. 6B/T (24) 12 ANP**

Afin d'appliquer le chapitre 2.6.42 et lui donner un caractère obligatoire, les monographies d'Immunoglobulines IV et SC ont été révisées. Une référence à ce chapitre a été ajoutée dans le paragraphe production, il constitue des exemples de procédures appropriées pour le dosage de l'activité procoagulante.

Il est ainsi de la responsabilité du fabricant de s'assurer que son procédé de production permet d'éliminer tout agent prothrombique.

## Point VII : Vaccins pour usage humain (Gp 15)

### Chapitre 5.2.14 Substitution de méthode(s) in vitro aux méthodes in vivo pour le contrôle de la qualité des vaccins

Révision (partie Essais d'innocuité page 4 & 5 de la VF)  
PA/PH/Exp. 15/T (25) 2 ANP

#### NOTE EXPLICATIVE (extrait)

*Essais d'innocuité : l'exemple sur la substitution des essais sur animaux pour la détection d'agents étrangers viraux par de nouvelles méthodes moléculaires a été mis à jour afin de mettre l'accent sur le séquençage à haut débit et de refléter les approches actuelles de substitution, conformément au guideline ICH Q5A(R2) (Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products derived from Cell Lines of Human or Animal Origin) ; un renvoi au nouveau chapitre général 2.6.41. Séquençage haut débit pour la détection d'agents étrangers viraux (qui sera publié dans le Numéro 12.2) a été introduit.*

#### Titre :

La sémantique du titre en français « Substitution de méthode(s) in vitro aux méthodes in vivo pour le contrôle de la qualité des vaccins » traduction de l'anglais « substitution of in vivo method(s) by in vitro method(s) for the quality control of vaccines » a fait débat suite à plusieurs commentaires reçus sur celui-ci. Ce titre avait déjà été l'objet de commentaires en 2016 (Pha 28.2 d'avril 2016) et le retour des interprètes de la Ph Eur a été la mise en évidence d'une subtilité de la langue française où on ne substitue pas quelque chose par une autre chose mais on se substitue à. Ainsi ce qu'on avait proposé à nouveau au moment de l'étape d'adoption par la commission européenne de pharmacopée de 2016 (DRTCOM) « substitution de méthode(s) in vivo de contrôle de la qualité des vaccins par une ou plusieurs méthodes in vitro » a été rejeté.

En octobre 2025, plusieurs commentaires ont été à nouveau rapportés à l'ANP France sur ce titre mettant en évidence un souci de compréhension. Les membres du CFPBIO ont finalement conclu de la nécessité de remplacer « substitution » par « remplacement ». Ainsi, il sera proposé à la Ph Eur de modifier le titre comme suit : « Remplacement de méthode(s) in vivo de contrôle de la qualité des vaccins par une ou plusieurs méthodes in vitro »

Un dernier commentaire éditorial de la version française nous montre, une nouvelle fois, l'utilité de relecture de la version française.

#### Approches alternatives pour le remplacement des méthodes in vivo :

Revoir la phrase existante « Comme l'expliquent les lignes directrices ci-après, une méthode existante peut, dans certains cas, nécessiter une substitution par plusieurs essais in vitro, afin de caractériser les mêmes caractéristiques qualitatives et quantitatives essentielles que celles mesurées par l'essai existant » en remplaçant la dernière partie de phrase par : « afin de caractériser les principaux attributs qualitatifs et quantitatifs mesurés par le test existant »

La version anglaise est: "in order to characterise the key qualitative and quantitative attributes measured by the existing test"

Remarque : un commentaire sera fait sur le paragraphe existant qui mentionne « substitution par » qui n'est pas en adéquation avec les échanges avec la Ph Eur.

Un oubli d'un mot sur la version anglaise a été rapporté par rapport à la version française.

Au total, **4** commentaires éditoriaux d'importance seront transmis à la Ph Eur. Dans le cas où les corrections du titre ne seraient pas acceptées car en quelque sorte hors champs de la partie à réviser, une demande de révision de la version française sera à envisager.

## Vaccins grippe (influenza vaccines)

## Pour Information

Limite supérieure de teneur en antigène hémagglutinine pour chaque souche – pour les nouveaux vaccins grippe

### Révision

PA/PH/Exp. 15/T (25) 14 ANP **0158**

PA/PH/Exp. 15/T (25) 15 ANP **0159**

PA/PH/Exp. 15/T (25) 16 ANP **0869**

PA/PH/Exp. 15/T (25) 17 ANP **2053**

PA/PH/Exp. 15/T (25) 18 ANP **2149**

En Commission européenne de pharmacopée de mars 2025 (**COM 181**), une demande de révision à l'initiative du BWP (biological working party) de l'EMA via le groupe 15 (Vaccins pour usage humain) de la Ph Eur a été proposée pour introduire une exigence visant à fixer une limite maximale pour la teneur en antigène hémagglutinine (limite supérieure d'activité cliniquement justifiée approuvée par les autorités compétentes sans toutefois définir un maximum absolu ou d'autres conditions strictes dans les monographies)

Cette exigence concerne les nouveaux vaccins grippaux inactivés qui devront définir une limite supérieure, mais n'imposera pas l'établissement d'une limite supérieure pour les vaccins ayant eu leur AMM antérieurement.

Les 5 monographies suscitées mentionneront dans la partie **Définition**, la phrase suivante : « *Une limite supérieure de teneur en antigène hémagglutinine est spécifiée pour chaque souche, sauf exception déjà autorisée* »

« *Unless already otherwise authorised, an upper limit for the haemagglutinin antigen content of each strain is specified* »

## Point VIII : Adalimumab (solution concentrée de) 3147

Nouvelle monographie PA/PH/Exp. MAB/T (24) 4 ANP

Groupe MAB de la Ph Eur

Adalimumab est un anticorps monoclonal qui se lie au TNFalpha et inhibe sa fixation à son récepteur cellulaire. Il est utilisé dans de nombreuses maladies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis...).

Le princeps est Humira® (Abbvie) mais il existe maintenant de nombreux bio similaires.

La monographie a été élaborée par le groupe MAB dans la continuité de leur travail sur les anti TNFalpha, avec cette difficulté de la coexistence de biosimilaires sur le marché. Ce groupe a travaillé sur Infliximab et sur différents chapitres techniques utilisables pour différents anti TNF alpha notamment le chapitre 2.7.26 sur les titrages d'activité sur cellules des anti TNF alpha. Ces titrages ont été validés sur différents produits notamment Adalimumab.

La structure est celle d'un Dimère de 1330 résidus d'AA au total.

### Dosage / Protéines

Le dosage des protéines a suscité des commentaires et des discussions au sein du groupe et parmi les évaluateurs qualité pharma bio en charge des dossiers d'AMM. Ce dosage repose sur la méthode 1 du chapitre 2.5.33/ Protéines totales, un dosage en UV à 280 nm.

Les protéines absorbent à 280 nm en raison de la présence d'acides aminés aromatiques dans leur structure (ex tyrosine, tryptophane ...). Le calcul de la teneur se fait « en prenant **13,9** comme valeur de l'absorbance spécifique ou en utilisant la valeur préalablement déterminée expérimentalement ».

- Il sera demandé à l'EDQM comment a été déterminée la valeur de **13,9** ; quel est le calcul qui a été utilisé (ex Calcul de Pace, Calcul de Gill, autre ?).

Il semble fondamental que cette valeur soit argumentée car sera utilisée pour tous les bio similaires et constitue une valeur de référence.

Un argumentaire élaboré par les évaluateurs (autorité compétente) sera transmis à part. Il reprend les échanges que nous avons eu dans le cadre du CFP et mentionnés dans ce compte rendu.

Les valeurs retrouvées dans les dossiers sont en cohérence avec cette valeur proposée dans la monographie : **13,9**.

La deuxième partie de la phrase (ci-dessus en rouge) est contestée. Cette possibilité de déterminer une valeur expérimentalement risque d'entrainer une variabilité, or le coefficient d'extinction reflète la structure de la molécule et devrait être identique pour tous les biosimilaires d'Adalimumab.

La réflexion est la suivante : « Même séquence », « même nombre d'AA aromatiques », « mêmes ponts disulfures » pour les bio similaires donc « même coefficient d'extinction ».

Compte tenu de la grande variabilité analytique constatée et du manque de précision des techniques utilisées pour la détermination des coefficients d'extinction expérimentaux, l'utilisation d'une seule valeur théorique semble plus pertinente.

Dans les autres monographies d'anticorps monoclonaux, un seul coefficient d'absorption spécifique est mentionné.

C'est le cas dans la monographie

### **Infliximab**

« Calculez la teneur en protéines en prenant **14,5** comme valeur de l'absorbance spécifique. »

### **Golimumab**

« Calculez la teneur en protéines, en prenant **14,0** comme valeur de l'absorbance spécifique »

### **Ustekimumab**

Calculez la teneur en protéines, en prenant **15,4** comme valeur de l'absorbance spécifique.

De même, il semble raisonnable de n'avoir qu'un coefficient d'extinction pour Adalimumab.

Afin de ne pas obliger les fabricants ayant déjà l'AMM à des corrections du facteur d'absorption, il est proposé de moduler l'exigence demandée par ajout d'une mention d'autorisation par l'autorité compétente (pas de rétroactivité mais les nouveaux devront prendre 13,9).

Il est donc proposé de modifier la phrase comme suit :

**« Calculer la teneur en protéines en prenant 13,9 comme valeur de l'absorbance spécifique, sauf exception justifiée et autorisée »**

- Poids moléculaire à harmoniser dans la monographie. Il est noté environ 148 kDa dans la première ligne de la définition et 145 kDa au niveau de la formule (dimère sans glycosylation)

**2** commentaires seront transmis à la Ph Eur

----- Fin de séance -----

