

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 30 Juin** 14H00 – 17h00

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
Point I	14h00 – Ouverture de la session en visioconférence 14h10 – Début de séance et introduction	
Point II	Points sur les déclarations publiques d'intérêts	Pour information
	Pharmeuropa 38.2 Avril-Juillet 2026	
Point III	14h15 Anticorps monoclonal (Gp MAB, Préc P4Bio) - Ustékinumab (solution concentrée d') 3165 PA/PH/Exp. MAB/T (25) 8 ANP R2 - Ustékinumab (préparation injectable d') 3188 PA/PH/Exp. MAB/T (26) 3 ANP R2 - Contexte : - Pharmeuropa 36.3 juillet 2024 - CFP BIO 3 Oct 2024 - Biosimilaires	Pour discussion

	Délibération membres CFP et ANSM	Pour Avis
Point IV	15h15 autres monographies au pharmeuropa 38.2 - Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes (5.1.10.) PA/PH/Exp. BET/T (25) 12 ANP - Dosage de l'immunoglobuline humaine anti-D (2.7.13) PA/PH/Exp. 6B/T (25) 10 ANP - Vaccin inactivé de la parvovirose porcine (0965) PA/PH/Exp. 15V/T (25) 28 ANP - Vaccin inactivé de la grippe porcine (0963) PA/PH/Exp. 15V/T (25) 27 ANP	Pour discussion
	Délibération membres CFP et ANSM	Pour avis
Point V	Retour de COM - Suivi des dossiers Contexte : - Pharmeuropa 37.3 - CFP BIO 14 Octobre 2025 - COM 185 Juin 2026 - Adalimumab (solution concentrée de) (3147) PA/PH/Exp. MAB/T (24) 4 ANP - Vaccins grippe (influenza vaccines) 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 - Vaccin de la fièvre catarrhale (inactivé) (2899) Nouvelle monographie PA/PH/Exp.15V/T (19) 46 ANP - 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 - Essai de l'activité procoagulante dans les préparations d'immunoglobuline 2.6.42 PA/PH/Exp. 6B/T (24) 1ANP - Request for revision of general monograph Monoclonal antibodies for human use (2031)	Pour Information
	17h00 – Fin de réunion	

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	☐	☐	☒	☐
BOUCHER-PILLET Hélène	Membre CFP Bio	☐	☐	☒	☐
COLIN Thierry	Membre CFP Bio	☐	☐	☒	☐
CORDAILLAT-SIMMONS	Membre CFP Bio	☐	☐	☒	☐
DAYAN-KENIGSBERG Jacqueline	Membre CFP Bio	☐	☐	☐	☒
DOUZIECH-EYROLLES Laurence	Membre CFP Bio	☐	☐	☐	☒
DUFOUR Nicolas	Membre CFP Bio	☐	☐	☐	☒
FAIVRE Lionel	Membre CFP Bio	☐	☐	☒	☐
MATHIAS Fanny	Membre CFP Bio	☐	☐	☒	☐
GUITTRE Caroline	Membre CFP Bio	☐	☐	☐	☒
PIROT Fabrice	Membre CFP Bio	☐	☐	☒	☐
SAWOO Olivier	Membre CFP Bio	☐	☐	☒	☐
BOULEY Martine	ANSM DMS : Cheffe de pôle PharmacoPrep	☐	☐	☒	☐
BERTOCCHI Agnès	ANSM DMS Pharmacopée Secrétaire de séance	☐	☐	☒	☐
CHARLIER-BRET Natacha	ANSM DMS Pharmacopée Secrétaire de séance	☐	☐	☒	☐
OURLIN Jean-Claude	DMS QBIOSV	☐	☐	☒	☐
GAUTHIER Melvil	Stagiaire Scientifique 2 mois	☐	☐	☒	☐
SALOMON Valérie	DMS Directrice	☐	☐	☐	☒

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio Matin	Présent visio Ap midi	Absent /excusé
DUFFOUR Marie-Thérèse	DMS QBIOSV	☐	☐	☐	☒
RIDOUX Valérie	CTROL	☐	☐	☐	☒
LOPES Sandra	DMS QBIOSV	☐	☐	☐	☒
DUFAY Sophie	DMS QBIOSV	☐	☐	☐	☒

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.

- Présence des experts

8 membres sur 12 étaient présents.

Le quorum est donc bien atteint

Nous remercions les experts pour la mise à jour de leur DPI qui a nécessité de nombreux échanges.

Point III : Anticorps monoclonal (Gp MAB, Préc P4Bio)

Pharmeuropa 38.2 Avril-Juillet 2026

- Ustékinumab (solution concentrée d') 3165

PA/PH/Exp. MAB/T (25) 8 ANP R2

- Ustékinumab (préparation injectable d') 3188

PA/PH/Exp. MAB/T (26) 3 ANP R2

Ustékinumab est un Anticorps monoclonal IgG1k, antagoniste de l'interleukine 12 et 23, utilisé pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Crohn, RCH) et dans le psoriasis.

La monographie a été élaborée dans le groupe P4Bio avec pour modèle la seule spécialité disponible jusqu'en 2024, Stelara®. Cette monographie a été mise en enquête publique dans le Pharmeuropa 36.3, elle a été commentée au CFP d'octobre 2024. Le test d'activité proposé était peu robuste, de nombreux commentaires ont été reçus. Suite à l'autorisation de plusieurs biosimilaires depuis 2024, la monographie a été étudiée dans le groupe MAB, en procédure P1. Elle est à nouveau en enquête publique avec un nouveau test d'activité. Ce test d'activité sur cellules est basé sur l'expression d'un gène rapporteur, la méthode repose sur la capacité de l'Ustékinumab à bloquer l'activation de la voie de signalisation de l'IL-23. Le test d'activité a été vérifié par 3 laboratoires et une étude collaborative est en cours pour l'élaboration d'une référence.

Des modifications ont également été apportées sur l'identification des pics de l'électrophorogramme dans l'essai des variants chargés.

Un renvoi à la monographie Préparations parentérales (0520) a été ajouté dans la monographie Ustekinumab (préparation injectable d') 3188 et les essais déjà couverts par la monographie générale 0520 ont été supprimés conformément à l'approche générale appliquée pour les monographies de médicaments.

Des commentaires ont été rapportés et discutés en séance. Une remarque générale sera faite sur la pertinence d'une monographie rédigée à partir du premier produit autorisé, produit de départ et donc de référence. Cependant les biosimilaires, bien que similaires au produit d'origine, apportent souvent des améliorations à prendre en compte. Pour Ustekinumab, ils comportent souvent des différences au niveau de la glycosylation, en fonction de la lignée cellulaire utilisée. Cela doit être pris en compte dans les tests d'analyse glycanique et des variants chargés. Le profil de glycosylation indiqué dans ce paragraphe n'est pas représentatif de tous les produits sur le marché, il en est de même pour les variants de charge.

Avis du CFP : Nous allons suggérer d'ajouter une phrase indiquant le possible impact du choix de la lignée cellulaire hôte sur les profils qualité indiqués dans le paragraphe production. Il sera aussi recommandé d'être attentif au profil de cartographie peptidique également pour les biosimilaires.

Pour le dosage des protéines, bien qu'une valeur unique pour l'absorbance spécifique soit recommandée, d'autres valeurs proches peuvent être observées dans les dossiers. Une harmonisation avec ce qui a été décidé pour Adalimumab est souhaitable.

Nous demanderons l'ajout après la valeur d'absorbance de « sauf exception justifiée et autorisée »

Quelques remarques techniques concernant l'activité biologique seront transmises : demande d'indication des paramètres d'incubation (température et hygrométrie). Les courbes dose-réponse sont obtenues en traçant les valeurs de luminescence mesurées en fonction des concentrations variables de solutions d'Ustekinumab mélangées à une concentration fixe (EC80 / Effective Concentration 80%) d'IL-23 et aux cellules qui expriment le gène rapporteur (SIE-RE couplé à la luciférase Luc2P).

La détermination de l'activité biologique sera effectuée par rapport à une référence BRP (Biological Reference Preparation). Il est supposé qu'une activité spécifique en UI/mg pourrait être incluse dans la monographie après l'établissement de la référence.

Par ailleurs, une question se pose sur le choix des limites actuelles (78-125 %).

Il est nécessaire d'ajouter dans la conformité du système que les courbes dose-réponse obtenues avec la préparation de référence doivent être statistiquement comparables, notamment en termes de pente et d'asymptotes, selon les critères prédéfinis. L'activité relative n'est retenue que si son estimation est réalisée dans la plage validée du dosage et si l'intervalle de confiance satisfait aux critères d'acceptation.

Des commentaires éditoriaux seront faits également dans l'ensemble du texte

Décision du CFP : transmission des commentaires discutés en séance. Nécessité de vérifier la conformité de l'ensemble des biosimilaires aux spécifications mentionnées

Point IV :

▪ Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes (5.1.10.)

PA/PH/Exp. BET/T (25) 12 ANP

Historique : nombreuses révisions récentes

► **Pha 35.1** Janvier 2023 / adopté en COM 179 juin 2024

Résumé / introduction du 5.1.13 et suppression du 2.6.8 (Pour rappel, abrogé en janvier 2026)

Mise en application **Juillet 2025** (version actuellement applicable)

► Suppression du chapitre 2.6.32 (facteur C recombinants /rFC)

Revision « mineure » adoptée en COM 183 Nov 2025 sans passage en pharmeuropa

Résumé / suppression du 2.6.32 (référence au nouveau chapitre 2.6.14)

Mise en application **Janvier 2027**

► **Pha 38.2** Avril 2026 (Demande de Révision adoptée en COM 181 de mars 2025)

Résumé / introduction des réactifs recombinants en cascade rCR « door opener »

Rajout d'une section en 11. « Remplacement d'une méthode prescrite dans une monographie ». Considérée comme un cas de recours à une méthode alternative

NOTE EXPLICATIVE

Le présent chapitre général a été révisé afin de mieux y intégrer la méthode du facteur C recombinant (rFC) et de clarifier les cas dans lesquels des dispositions spécifiques s'appliquent uniquement aux méthodes à base de lysat d'amœbocytes (soit à toutes les méthodes soit à la méthode de gélification uniquement).

En outre, la section (en 11) « remplacement d'une méthode prescrite dans une monographie » a été rétablie. Elle renvoie désormais à la méthode à base de réactifs en cascade recombinants (rCR), qui peut être considérée comme un cas de recours à une méthode alternative, au sens 9 des Prescriptions générales. Le recours aux méthodes rFC et rCR évite l'utilisation de réactifs d'origine animale. La version révisée de ce chapitre reflète également les changements introduits dans la version révisée du chapitre général 2.6.14, à paraître dans le Numéro 13.1 de la Ph. Eur.

Capture d'écran de la monographie ci-dessous :

• 11. REMPLACEMENT D'UNE MÉTHODE PRESCRITE DANS UNE MONOGRAPHIE •

• 11-1. REMPLACEMENT PAR UNE AUTRE MÉTHODE DÉCRITE DANS LA PH. EUR. • •

Le remplacement d'une méthode prescrite dans une monographie par une autre méthode décrite dans la Ph. Eur. est à considérer comme un cas de recours à une méthode alternative pouvant se substituer à un essai de pharmacopée, conformément aux *Prescriptions générales*.

L'analyste doit démontrer que l'essai peut être réalisé de façon satisfaisante sur la substance ou sur le produit considérés.

La méthode alternative ne nécessite pas de revalidation portant sur la méthode elle-même, mais est à valider au regard de son utilisation pour une substance ou un produit spécifique, dans un environnement analytique spécifique, et au regard de son équivalence à la méthode prescrite.

• 11-2. REMPLACEMENT PAR UNE AUTRE MÉTHODE NON DÉCRITE DANS LA PH. EUR. • •

Le remplacement d'une méthode prescrite dans une monographie par une méthode non décrite dans la Ph. Eur. est à considérer comme un cas de recours à une méthode alternative pouvant se substituer à un essai de pharmacopée, conformément aux *Prescriptions générales*.

Le recours à un réactif alternatif, tel qu'un réactif en cascade recombinant (rCR), pour remplacer le lysat d'amœbocytes permet d'éviter l'utilisation d'un réactif extrait d'animaux vivants. Toutefois, le remplacement d'un essai des endotoxines bactériennes (méthodes A à G) prescrit dans une monographie par un essai utilisant un rCR ou tout autre réactif est à considérer comme un cas de recours à une méthode alternative pouvant se substituer à un essai de pharmacopée, conformément aux *Prescriptions générales*.

Les commentaires que nous avons reçus concernant cette dernière version (pha 38.2) :

► Réception d'un commentaire en anglais concernant le « **Low Endotoxin Recovery (LER)** »

La Pharmacopée Européenne ne mentionne pas à ce jour cette problématique importante.

Proposition de rajouter la notion de LER ([en bleu ci-dessous](#)) comme suit :

« In addition, the ability to detect endotoxins can be affected by interaction with certain components, storage conditions or storage time, temperature and handling of the test sample. Procedures that demonstrate the stability of the detectable endotoxin content must be established for storing, handling and mixing of samples. [For example, the phenomena defined as Low Endotoxin Recovery \(LER\) is identified when a known concentration of endotoxin is added to an undiluted sample, and the recovery rate falls below 50% over time, despite no dilution. This leads to a significant underestimation or complete failure to detect endotoxins present in the sample](#) »

Dans les « Question and Answers for biological medicinal products » de l'EMA, a été publié, le 9 décembre 2025 en point 3.2.P.5.3 « **Low Endotoxin Recovery, Endotoxin masking effect: 1. When should Low Endotoxin Recovery (LER, also known as « endotoxin masking » be investigated? Rev December 2025** »

LER (Low Endotoxin Recovery) fait référence à la capacité réduite de détecter des endotoxines ajoutées dans des produits testés à l'aide de l'essai compendial Limulus Amebocyte Lysate (LAL) ou d'un essai basé sur le facteur C recombinant. Ce phénomène peut être dû au masquage des endotoxines, et ses causes ne sont pas totalement comprises. Les connaissances actuelles suggèrent que le LER est inhérent à certaines formulations de produits. Ainsi, pour les formulations de produits contenant une combinaison d'un tensioactif (par exemple, le polysorbate) et d'un chélateur (par exemple, l'EDTA, le citrate, le phosphate, l'histidine), des études LER doivent être réalisées.

Pour résumer ce phénomène : En solution aqueuse, le LPS (Lipopolysaccharide) forme naturellement des agrégats tels que des micelles ou des vésicules. L'ajout de chélateurs (comme le citrate) affaiblit la structure des agrégats en éliminant les cations divalents. Les détergents, comme le polysorbate (par exemple, le Tween-20), s'insèrent ensuite dans ces agrégats. Finalement, les agrégats se dispersent complètement en monomères. Le facteur C, qui déclenche la cascade de coagulation du LAL, ne peut pas être activé par les monomères de LPS, ce qui conduit à des faux négatifs lors de la quantification du LPS masqué.

Dans l'article de **2016** intitulé scientific report « [Biological Activity of Masked Endotoxin](#) » d' [Harald Schwarz, Jan Gornicec, Theresa Neuper, Maria Alejandra Parigiani, Michael Wallner, Albert Duschl & Jutta Horejs-Hoeck](#) est écrit : « Le « LER » est un phénomène récemment découvert décrivant l'incapacité des essais basés sur le lysat d'améboocytes de *Limulus* (LAL) à détecter les lipopolysaccharides (LPS) en raison d'un « **effet de masquage** » causé par des chélateurs ou des détergents couramment utilisés dans les formulations tampons pour les produits médicaux et les protéines recombinantes. »

Avis CFP BIO : transmission de ce commentaire jugé d'actualité et très important. Toutefois l'ANP fr mentionne la possibilité que la Ph Eur demande une addition au programme de travail du groupe BET de la Ph Eur. Nous porterons ce sujet si une telle demande est faite.

► **En 2-1 Methods and precautions to be taken / méthodes et précautions à prendre**, Un commentaire en anglais sur les certificats d'analyse (COA) qui ne mentionneraient pas la méthode de la Ph Eur utilisée a été proposé. Certains certificats mentionnent la conformité à la Ph Eur, le seuil de détection de la méthode, mais pas forcément la Méthode de Ph Eur utilisée et encore moins le nom du réactif utilisé.

Si un laboratoire accepte le certificat d'analyse (CoA) d'un fournisseur concernant la teneur en endotoxines, il convient de bien comprendre les méthodes utilisées pour déterminer le résultat d'essai communiqué. Le chapitre mentionne que les matériaux utilisés doivent être vérifiés et Il est proposé à minima de préciser le nom de la méthode pharmacopée utilisée.

Avis CFP BIO : avis très favorable du commentaire réceptionné.

Le commentaire sera transmis sur la version anglaise.

Il est demandé de rajouter à la phrase « Hence, the materials used must be checked » la précision suivante « [For example: " methods used to determine the reported test result »](#)

Résumé : Ajouter la méthodes PhEur utilisée

► En 2-3. Calculation of the endotoxin limit / Calcul de la limite en endotoxine

Concernant « Parenteral formulations administered per square metre of body surface / Formulations parentérales par mètre carré de surface corporelle»

K : 100 IU of endotoxin/m² / 100 UI d'endotoxines/m²

« They recommend providing clarification on how to evaluate Endotoxin Level when K is expressed by IU/m². An example as available for intravenous (point DRT 70) for determination of MVD* could be helpful »

*MVD Maximum valid dilution

Ils recommandent d'apporter des précisions sur la manière d'évaluer le taux d'endotoxine lorsque le K est exprimé en UI/m². Un exemple, tel que l'exemple pour voie intraveineuse (en point DRT 70) pour déterminer la DMS*, pourrait s'avérer utile.

*DMS Dilution maximale significative

Avis CFP BIO : ce commentaire sera transmis sur la version anglaise

► En 4. Water for BET / Eau EEB (exempte d'endotoxines bactériennes)

Il est mentionné « L'eau EEB est de l'eau **stérile** exempte d'endotoxines bactériennes en quantité détectable. Elle est normalement disponible dans le commerce et certifiée.

Un commentaire suggère de retirer le mot 'stérile'. L'eau proposée est certainement stérile au départ mais se présente en bouteilles qui ne sont pas à usage unique. Il est mentionné que le chapitre 2.6.14 ne mentionne pas la nécessité d'eau stérile.

Les experts du CFP Bio sont d'accord et précisent que c'est en phase avec leur pratique de prendre de l'eau « Endotoxine free » mais pas forcément stérile.

Avis CFP BIO : le commentaire sera transmis à la Ph Eur sur la version anglaise

« Comments from a manufacturer: They suggests removing the word sterile and modifying the sentence to: "Water for BET is water that is free of detectable levels of endotoxin. Usually, it is commercially available and certified" For reference, in EP 2.6.14 there is no requirement for water for BET to be sterile. »

► En 5. pH of the mixture / pH du mélange

Il est écrit : « The optimum reaction occurs for a mixture at pH 6.0-8.0/ La réaction est optimale lorsque le pH du mélange est compris entre 6,0 et 8,0 »

Un commentaire d'un fabricant souhaite assouplir cette marge en mentionnant « usuellement ou au pH défini-par le fabricant ».

« The optimum reaction occurs for a mixture usually at pH 6.0 8.0 or in the range specified by the reagent manufacturer »/ La réaction est optimale généralement pour un mélange à un pH compris entre 6,0 et 8,0 ou « dans la plage indiquée par le fabricant du réactif ».

Avis CFP BIO : le commentaire sera transmis à la Ph Eur sur la version anglaise

► En 7. Preliminary test for interfering factors /Recherche préliminaire des facteurs d'interférence

Il est écrit «As methods A-G contain different reagents, changing from one method to another requires repeating the test for interfering factors. / Comme les réactifs utilisés dans les méthodes A à G diffèrent, passer d'une méthode à une autre nécessite de répéter l'essai des facteurs d'interférence. »

Un commentaire propose de mentionner qu'il n'est pas nécessaire de faire une comparaison entre les différentes méthodes (A à G du 2.6.14). Compte tenu qu'il y a nécessité de tester les facteurs d'interférence et qu'il est déconseillé de choisir une autre méthode que celle de la Ph Eur lorsque celle-ci est précisée dans une monographie, ce commentaire n'a pas été retenu.

Avis CFP BIO : le commentaire n'a pas été retenu

Au total, Transmission de **5** commentaires sur les **6** réceptionnés

▪ Dosage de l'immunoglobuline humaine anti-D (2.7.13)

PA/PH/Exp. 6B/T (25) 10 ANP

NOTE EXPLICATIVE

Procédé A : ce procédé a été supprimé, car il n'est plus utilisé. Le titre des procédés restants a donc été modifié : le **procédé B** est désormais intitulé Titrage de l'activité par immunoabsorption compétitive à enzyme conjuguée et le **procédé C** est désormais intitulé Titrage de l'activité par cytométrie en flux.

Titrage de l'activité par immunoabsorption compétitive à enzyme conjuguée (ancien procédé B) : l'exigence relative aux érythrocytes a été modifiée pour permettre l'utilisation d'érythrocytes D-positifs obtenus à partir d'un donneur unique, si cela s'avère approprié.

Titrage de l'activité par cytométrie en flux (ancien procédé C) : les exigences relatives aux érythrocytes ont été modifiées pour permettre l'utilisation :

- d'un mélange d'érythrocytes D-positifs obtenus à partir de plusieurs donneurs, si cela s'avère approprié,
- d'érythrocytes D-positifs obtenus à partir de donneurs de phénotypes différents, si cela s'avère approprié,
- d'un mélange d'érythrocytes D-négatifs obtenus à partir de plusieurs donneurs, si cela s'avère approprié.

Modification rédactionnelle : dans la préparation du témoin négatif (Titrage de l'activité par cytométrie en flux (ancien procédé C)), l'expression « dilution la plus faible » a été clarifiée : il est désormais indiqué que cela correspond à la plus forte concentration.

Conclusion : Absence de commentaires

- **Vaccin inactivé de la parvovirose porcine (0965)** PA/PH/Exp. 15V/T (25) 28 ANP
- **Vaccin inactivé de la grippe porcine (0963)** PA/PH/Exp. 15V/T (25) 27 ANP

La modification proposée porte sur l'activité du lot. Conformément à l'engagement pris par la Commission européenne de Pharmacopée en faveur des 3Rs, les monographies ont été révisées afin de signaler que le recours à des méthodes entièrement *in vitro* (respectivement l'ELISA de capture d'antigène pour le titrage de l'antigène parvovirus et l'hémagglutination pour le titrage du virus grippal) est l'option privilégiée pour les contrôles de routine.

Conclusion : Absence de commentaires pour ces 2 vaccins vétérinaires

Point V : Retour de COM session 185 - Suivi des dossiers

Contexte : - Pharmeuropa 37.3 juillet 2025

- Étudiées en CFP BIO 14 Octobre 2025
- Adoption en COM 185 Juin 2026

- **Adalimumab (solution concentrée de) (3147)** PA/PH/Exp. MAB/T (24) 4 ANP

✓ Commentaires sur le dosage des protéines et le coefficient d'extinction :

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

→ Proposition ci-dessus (commentaire pharmeuropa France) acceptée après de nombreuses discussions autour du choix de l'absorbance spécifique.

- **Demande de révision de la monographie Générale Anticorps monoclonaux à usage humain (2031)**

Demande de révision de cette monographie générale, les objectifs annoncés sont :

- Modernisation, applicabilité aux SA et PF, actualisation des pratiques analytiques, tests d'activité...
- Mise à jour de la section production
- Clarification sur le calcul de détermination de l'absorbance spécifique et sur son utilisation pour la détermination de la concentration protéique.

Un commentaire spécifique de la France sur le détail du mode de calcul du coefficient d'absorption spécifique **théorique** (pour rappel, lié aux acides aminés Trp(W) Tyr (Y) Cys (C) & (S-S) qui absorbent à 280 nm) a bien été mentionné pour une attention particulière à signaler au groupe MAB en charge de la révision.

- **Vaccins grippe (influenza vaccines) et hémagglutinine**

Adoption des 5 monographies concernées :

- Influenza vaccine (split virion, inactivated) (0158)
- Influenza vaccine (whole virion, inactivated) (0159),
- Influenza vaccine (surface antigen, inactivated) (0869),
- Influenza vaccine (surface antigen, inactivated, virosome) (2053)
- Influenza vaccine (surface antigen, inactivated, prepared in cell cultures) (2149)

Il s'agissait de demander l'établissement d'une limite supérieure de teneur en antigène hémagglutinine pour chaque souche lors du développement clinique des **nouveaux** vaccins grippe. **Il est toutefois bien précisé qu'elle ne remet toutefois pas en question le statut des produits ayant déjà été autorisés sans une telle limite par l'Autorité compétente.**

▪ **Vaccin de la fièvre catarrhale (inactivé) (2899) / Bluetongue vaccine inactivated)**

Nouvelle monographie gérée par le groupe en charge des vaccins vétérinaires 15V.

Nos commentaires principaux ont été retenus :

- ✓ Prise en compte des modifications taxonomiques demandées par la France
- ✓ Prise en compte de la classification ICTV: *Orbivirus caerlinguae*
- ✓ Remplacement du nom latin « *Vaccinum febris catarrhalis inactivatum* » par

« *Vaccinum caerlinguae inactivatum* »

A noter que ce titre latin est bien plus logique pour la version anglaise dont le titre ne mentionne pas « fièvre catarrhale ».

1	Reference: PA/PH/Exp. 15V/T (19) 46 COM
	XXXX:2899
2	VACCIN DE LA FIÈVRE CATARRHALE (INACTIVÉ)
3	Vaccinum caerlinguae inactivatum
4	1. DÉFINITION
5	Le vaccin inactivé de la fièvre catarrhale est une préparation contenant un ou plusieurs des sérotypes 1,
6	4 ou 8 du virus de la fièvre catarrhale (<i>Orbivirus caerlinguae</i>) qui ont été inactivés tout en conservant
7	des propriétés immunogènes appropriées. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à
8	l'immunisation active des bovins et/ou des moutons contre la fièvre catarrhale.
9	2. PRÉPARATION

1	Reference: PA/PH/Exp. 15V/T (19) 46 COM
	XXXX:2899
2	BLUETONGUE VACCINE (INACTIVATED)
3	Vaccinum caerlinguae inactivatum
4	1. DEFINITION
5	Bluetongue vaccine (inactivated) is a preparation containing one or more of bluetongue virus (<i>Orbivirus</i>
6	<i>caerlinguae</i>) serotypes 1, 4 or 8, inactivated while maintaining adequate immunogenic properties.
7	This monograph applies to vaccines intended for active immunisation of cattle and/or sheep against
8	bluetongue.
9	2. PREPARATION

▪ **5.2.14 / Substitution de méthode(s) in vitro aux méthodes in vivo pour le contrôle de la qualité des vaccins**

PA/PH/Exp. 15/T (25) 2 ANP

Révision (partie Essais d'innocuité)

Ce chapitre est toujours en cours d'analyse dans le groupe 15. Il sera mis en adoption à la COM 186 de Nov 2025

Parmi les points relevés, le titre en français actuel est mal compris même s'il est grammaticalement correct :

Titre français actuel: « Substitution de méthode(s) in vitro aux méthodes in vivo pour le contrôle de la qualité des vaccins »

Titre actuel anglais: « Substitution of in vivo method(s) by in vitro method(s) for the quality control of vaccines »

Proposition de modifier le texte français pour une meilleure compréhension
« Remplacement des méthodes in vivo par des méthodes in vitro pour le contrôle de la qualité des vaccins »

▪ **2.6.42/ Essai de l'activité procoagulante dans les préparations d'immunoglobuline**

PA/PH/Exp. 6B/T (24) 1ANP

- Nouveau chapitre adopté

- Accidents thromboemboliques observés après injection d'Ig IV et SC en 2010
- Etudes collaboratives → choix des tests
 - Méthode A : méthode chromogénique dosage facteur XIa
 - Méthode B : le test de génération de thrombine
 - Méthode C : NAPTT mesure du temps de thromboplastine partielle non activée

2 Monographies impactées et révisées/ référence au 2.6.42 : adoptées

- Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse 0918
- Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie sous-cutanée 2788

▪ Règlementation SOHO/ impact sur la pharmacopée

- **Nouveau règlement 2024/1938** du parlement européen et du conseil concernant les normes de qualité et de sécurité des substances d'origine humaine destinées à une application humaine et **abrogeant** les directives 2002/98/CE et 2004/23/CE
- Mise en application Aout 2027
- 5 textes révisés et adoptés en COM 185/ modifications de 5 textes pour ne plus faire référence aux directives puisque remplacées par le nouveau règlement

2323 / Cellules souches hématopoïétiques humaines

0853 Plasma humain pour fractionnement

5.32 Produits cellulaires pour usage humain

2.6.27 Contrôle microbiologique des produits cellulaires

2.6.39 Contrôle microbiologique des tissus humains

Pour information/rappel, les 2 guides ci-dessous, respectivement de 2022 (version 2026 à venir) t 2025 sont disponibles sur le site de l'EDQM et « participeront » à la mise en application du nouveau règlement

<http://www.edqm.eu/fr/guide-to-the-quality-and-safety-of-tissues-and-cells-for-human-application1>

<https://www.edqm.eu/fr/blood-guide>



▪ Certification des méthodes rapides en microbiologie

► Création d'un nouveau groupe de travail : **cMEP** à la commission de mars 2026 (COM 185) : « **C**ertified review of **M**icrobiological **M**ethods per the **E**uropean **P**armacopoeia »
Les « terms of reference » mentionnant la description des activités futures du groupe cMEP et les experts, adhoc spécialistes attendus ont été adoptés.

2 experts et 1 adhoc spécialiste proposés pour la France ont été nommés.

Addition au programme de travail

▪ Agonistes du récepteur au GLP1

Demande d'addition d'un **chapitre général pour la détermination de l'activité biologique des agonistes du récepteur du GLP1** (proposée par la France et un autre pays)

- Traitement diabète type 2 et obésité
- Liste des médicaments essentiels OMS
- Dulaglutide à l'étude en P4bio

Nombreuses spécialités : Semaglutide, Liraglutide, Dulaglutide produits dérivés de l'ADN recombinant mais également Tirzepatide, exenatide, Lixisenatide produits par synthèse chimique.

Réactivation du groupe BOT /Toxines botuliques

La dose Létale (DL) sur souris fait partie des 2 monographies de toxines botuliques **A (2113/ 2020)** et **B. (2581/ 2019)**.

Activité « L'activité du produit est déterminée par un titrage de la DL50 chez la souris ou par une méthode validée par rapport au titrage de la DL50. »

Pour information /marché français : 17 médicaments Toxine botulique A et 10 fabricants

Dans le contexte des 3RS, il est urgent **d'abandonner la DL50** utilisant et malmenant des souris et d'œuvrer pour une standardisation d'essais sur cellules (Cell-Based Assays (CBA)) et proposer des « matières » de référence.

Réactivation du groupe BOT avec des nouveaux experts qui vont œuvrer pour remplacer les essais sur animaux par un essai sur cellules

Depuis la COM 185, 2 experts français ont été identifiés et seront proposés pour ce groupe BOT. Leur nomination devrait être à l'ODJ de la prochaine commission européenne de pharmacopée de novembre 2026 (COM 186).

----- **Fin de séance 17h00** -----

Prochain CFP : Jeudi 22 octobre 2026 - 9h00-17h30