

Numéro unique de document : CP052019023

Date document : 9 mars 2020

Direction : Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation

Pôle : Pilotage et Sécurisation des Métiers, des Processus et Pharmacopée

Personnes en charge : Renaud KIESGEN-DE-RICHTER, Agnès BERTOCCHI, Laurence MALEC

COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPÉE « Substances chimiques »

Séance du 11 décembre 2019

Ordre du jour

Points	Sujets abordés lors de la séance
9h30	Début de séance
1	Introduction
1.1	Ouverture de la séance
1.2	Informations générales : actualités françaises et européennes
1.3	Point sur les experts français nommés dans les groupes de la Pharmacopée européenne
2	Dossiers à examiner en séance
2.1	Gestion des conflits d'intérêts
2.2	Monographies en enquête dans Pharmeuropa 31.4 :
	TÉRIFLUNOMIDE P4/T (16) 35 ANP
	TICAGRÉLOR (COMPRIMÉS DE) P4/T (18) 30 ANP
	NITROSAMINES DANS LES SARTANS
12h30 13h30	Pause déjeuner
2.2	Monographies en enquête dans Pharmeuropa 31.4 (suite) :
	MÉTHYLAMINOLÉVULINATE (CHLORHYDRATE DE) 10D/T (17) 17 ANP
	PSMA-1007 (18F) (SOLUTION INJECTABLE DE) 14/T (18) 33 ANP
	TÉTRABUTYLAMMONIUM DANS LES PRÉPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES 2.4.33 14/T (18) 12 ANP
	VALGANCICLOVIR (CHLORHYDRATE DE) 10C/T (18) 34 ANP
3	Date de la prochaine réunion
	à définir
17h30	Fin de la séance

Participants

Nom des participants	Statut (membre, partie prenante, ANSM)	Présent	Absent /excusé
Membres et parties prenantes			
ARNAUD Véronique	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BERNADOU Jean	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERNARDES-GENISSON Vania	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BESSET Serge	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BOUT Lydie	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DOZOLME Francine	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DUTEIL Séverine	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ENGLERT Jurgen	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ETCHEGARAY Jean-Pierre	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GERVAIS Philippe	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GOIDIN Elisabeth	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
HERRENKNECHT Christine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MAURIER Christophe	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MOATI Frédérique	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOREAC-PESELIER Tiphaine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROTGER Jacques	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SIMONDET François	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SUCHET Stéphane	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
BERTOCCHI Agnès	Représentant de l'ANSM – secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BRENIER Charlotte	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHARLIER-BRET Natacha	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHAUVEY Denis	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHEVALME Yanna	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CIVADE Corinne	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GIMENO Pascal	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KIESGEN DE RICHTER Renaud	Représentant de l'ANSM – secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MALEC Laurence	Représentant de l'ANSM – secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MEHMANDOUST Maryam	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
REBIERE Hervé	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Introduction

1.1 Ouverture de la séance

La séance est ouverte par les secrétaires de séance.

Le nombre de membres présents (4) permet de respecter le quorum (2).

Le compte-rendu de la séance du 7 juin 2019 est adopté *mutatis mutandis* à l'unanimité des participants.

1.2 Informations générales : actualités françaises et européenne

1.3 Experts français nommés dans les groupes de travail de la Pharmacopée européenne

Actualités françaises

Les secrétaires de séance informent les participants des sujets relatifs à l'Autorité Nationale de Pharmacopée française (ANPfr).

- Renouvellement des Comités Français de la Pharmacopée (CFP) : le mandat des experts expire le 31 décembre 2019. Une réflexion est actuellement en cours à l'ANSM sur les modalités de renouvellement de cette instance. Un appel à candidature sera organisé et publié sur le site Internet de l'ANSM. Les experts seront informés et pourront postuler au même titre que les candidats externes.
- Nomination des experts français dans les groupes de la Pharmacopée européenne : la nomination a eu lieu lors de la Commission européenne de Pharmacopée de novembre (COM165). La totalité des experts proposés par la France a été acceptée, soit 68 experts français dont 5 présidents de groupe. La liste des experts nommés dans les groupes de travail en lien avec le Comité est présentée. Deux experts du Comité sont présidents d'un groupe de chimie (groupe 10D et groupe 11). Les experts sont nommés pour un mandat de 3 ans à partir de janvier 2020.
- Charte de l'expert français nommé dans un groupe de la Pharmacopée européenne : une charte est en cours de rédaction par l'ANPfr; ce document contractuel détaille le rôle de l'expert, la collaboration et la communication entre l'expert et l'ANP, sur la base du guide relatif aux travaux de la Pharmacopée Européenne publié par l'EDQM. Une fois finalisée, la charte sera transmise aux experts concernés.

Actualités européennes

Les secrétaires de séance informent les participants des sujets d'actualité à l'EDQM :

- Nouvelle plateforme électronique : une nouvelle plateforme a été implémentée par l'EDQM, permettant d'accéder à la 10^{ème} édition de la Pharmacopée européenne en ligne, au Formulaire pédiatrique européen et prochainement au Pharmeuropa. La plateforme a été présentée aux ANP le 10 septembre.
- Conférence internationale EDQM and European Pharmacopoeia « State-of-the-art Science for Tomorrow's Medicines » : une conférence internationale a été organisée les 19 et 20 juin par l'EDQM et le Conseil de l'Europe à l'occasion de la publication de la 10^{ème} édition de la Pharmacopée européenne et du 25^{ème} anniversaire de la procédure de Certification et du

réseau des OMCL (Official Medicines Control Laboratories). Deux représentants des laboratoires et des contrôles de l'ANSM sont intervenus dans deux ateliers.

- Commission européenne de Pharmacopée : les sujets généraux discutés à la COM 164 du 18 juin et à la COM 165 des 26-27 novembre sont présentés :
 - o Nominations :
 - Président de la Commission : le Professeur Arvidsson a été nommé Président de la Commission en juin (COM164) ;
 - Vices-Présidents de la Commission : le Professeur Canigual de l'Université de Barcelone et Goran Benkovic de l'Agence de Croatie ont été nommés vices-Présidents en novembre (COM165) ;
 - Experts et les Présidents de groupes : ils ont été nommés en novembre (COM165).
 - o Impact du texte ICH Q3D sur les monographies de plastiques. Une enquête publique a eu lieu afin d'évaluer la nécessité d'une monographie générale sur la recherche des impuretés élémentaires dans les plastiques ;
 - o Confidentialité : un rappel a été fait sur l'importance de la confidentialité des documents transmis par l'EDQM aux experts. Il en est de même pour les experts des Comités Français de Pharmacopée ;
 - o Monographie *Excipients co-procédés* : cette monographie est mise en attente jusqu'à la levée des oppositions ;
 - o Suppression de monographies : les participants sont informés des monographies ayant été supprimées de la Ph. Eur. suite à des enquêtes publiques. Il est précisé qu'une monographie supprimée est caduque et ne pourra en aucun cas servir de référence au niveau réglementaire ;
 - o Gentamicine : un point est fait sur la monographie gentamicine et la recherche de l'histamine dans les produits de fermentation. Plusieurs pays ont travaillé sur des techniques de dosage de l'histamine. Il serait nécessaire de disposer d'une technique à introduire dans la monographie à la place de la recherche d'histamine sur animaux devenue obsolète. Les experts du laboratoire de contrôle sont sollicités en séance pour participer à des développements expérimentaux.
 - o Essais de dissolution dans les monographies de produits finis : il est précisé que les fabricants devront pouvoir prouver que leurs produits finis sont conformes à l'essai figurant dans la monographie mais qu'un autre essai plus pertinent pourra être décrit dans le dossier d'AMM.

2. Dossiers à examiner en séance

2.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Les secrétaires de séance précisent que les DPI des participants sont à jour.

Les secrétaires de séance procèdent à la vérification des conflits d'intérêt pour les monographies étudiées. Un lien d'intérêt est signalé pour l'un des dossiers à l'ordre du jour de la séance :

Dossier	Nom Prénom
Methylaminolevulinate (HCl)	Etchegaray Jean-Pierre

2.2. Sujet général et monographies en enquête publique (Pharmeuropa 31.4)

Nitrosamines dans les sartans

Un point d'étape est réalisé par deux représentants de la Direction des Contrôles. Les différentes actions entreprises dans le cadre de la stratégie européenne mise en place sont abordées.

Une présentation sur les méthodes de contrôle développées au sein du réseau des OMCL est effectuée.

Côté Pharmacopée européenne, 5 monographies de sartans à noyau tétrazole ont été révisées et adoptées en Commission européenne de Pharmacopée [*Candésartan cilexétile* (2573), *Irbésartan* (2465), *Losartan potassique* (2232), *Olmésartan médoxomil* (2600) et *Valsartan* (2423)] ; les monographies ont été publiées en juillet 2019 avec une mise en application au 1er janvier 2020.

La monographie « *Substances pour usage pharmaceutique* (2034) » a également fait l'objet d'une révision au niveau de sa rubrique *PRODUCTION* avec comme objectif pour les fabricants :

- la réalisation d'une analyse de risque relative au procédé de fabrication de la substance,
- le cas échéant, la modification du procédé de fabrication afin de réduire la contamination,
- la mise en œuvre d'une stratégie permettant la détection et le contrôle des impuretés de type N-nitrosamines dans les substances.

Cette monographie est en enquête publique au Pharmeuropa 32.1 (31 mars 2020).

Dossiers

TÉRIFLUNOMIDE (3036)

PA/PH/Exp. P4/T (16) 35 ANP

Une seule spécialité est actuellement commercialisée (princeps).

Indications : en neurologie, immuno- supresseur, inhibiteur de la DHO-DH, contre la sclérose en plaques rémittente.

Il n'existe pas de monographie, à l'USP, la BP ou la JP.

Le tériflunomide est un métabolite actif du léflunomide (**2330**) qui dispose déjà d'une monographie à la Pharmacopée Européenne 9.0 (01/2017). L'impureté A est commune aux deux substances.

Les commentaires suivants ont été proposés :

Substances apparentées

Préparation des solutions : l'apparition dans le blanc de nouveaux pics après 48h est signalé dans le rapport du laboratoire de l'EDQM PA/PH/ LAB P4 (18) 46 ; il est donc suggéré d'ajouter la phrase suivante : « *Utiliser les solutions extemporanément et ne pas réutiliser le mélange de solvants plusieurs jours consécutifs* ».

Solution à examiner : dans le document de travail PA/PH/ LAB P4 (18) 46, l'un des rapporteurs déclare ne pas avoir observé de problème de solubilité ; il est par conséquent proposé de supprimer « ... traitez aux ultrasons pendant 2 min... ».

Rétention relative : changer «... (temps de rétention : environ 6 min) » par 5,2 min, d'après le chromatogramme Figure 3036-1.

Impureté B : la stabilité de l'impureté B et/ou un effet mémoire de la colonne devraient être explorés, au vu du pic important apparaissant à 2 min. Une précision mentionnant de ne pas tenir compte des pics avant 2 min est également envisageable.

Dosage

Conformité du système : comme ni le facteur de symétrie, ni la répétabilité ne sont satisfaisants, il est suggéré d'ajouter un critère de CV% < 1.2%, si cela a déjà été accepté dans le dossier d'A.M.M.

METHYLAMINOLEVULINATE (CHLORHYDRATE DE) (3073)

PA/PH/Exp. 10D/T (17) 17 ANP

Une seule spécialité est actuellement commercialisée (princeps).

Indications : contre les kératoses actiniques, les tumeurs malignes et le carcinome basocellulaire superficiel.

Il n'existe pas de monographie à l'USP, la BP ou la JP.

Les commentaires suivants ont été proposés :

ESSAI

Impureté A

Facteur de retardement : la valeur du facteur de retardement est très faible (environ 0,03). Par conséquent un mélange plus éluant devrait être utilisé.

Dans la mesure où le rapport d'expert PA/PH/Exp. 10D/T (18) 20 confirme que cette impureté est quantifiable par la méthode CLHP des substances apparentées moyennant des modifications minimales, il est suggéré de supprimer cet essai et de quantifier l'impureté A par la méthode des substances apparentées en ajustant les spécifications.

Substances apparentées

Solution A : « ... complétez à 1000,0 ml avec de l'eau R » : ce degré de précision est inutile pour le volume, supprimer un chiffre significatif.

Injection : ajouter l'utilisation d'un auto-échantillonneur réfrigéré à 5°C, puisqu'il est précisé de conserver les solutions à 2-8°C.

Calcul des teneur pour cent :

remplacer « ~~pour les impuretés autres que B~~, utiliser la... » par « - autres impuretés : utiliser la ... »

Eau (2.5.12) : « au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 4,00 1,000 g de ... », ajouter un chiffre significatif.

IMPURETÉS

Impureté B : acide 5-amino lévulinique

Impureté H : acide hippurique [dénomination décrite dans la préparation de la solution témoin (e)]

Impureté H : vérifier la nomenclature officielle qui semble être plutôt « acide benzoylaminoacétique ».

TETRABUTYLAMMONIUM DANS LES PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES (20433)

PA/PH/Exp. 14/T (18) 12 ANP

Cette substance est un catalyseur de transfert de phase utilisé dans la production de préparations pour la tomographie par émission de positons contenant du fluor-18.

Les commentaires suivants ont été proposés :

La méthode semble difficile à mettre en œuvre. Un expert du CFP utilise, dans son laboratoire, une autre méthode par CCM pour le contrôle de routine du tétrabutylammonium. Cette méthode qui présente des avantages par rapport à la méthode de la monographie sera proposée au groupe de travail en charge de la monographie.

PSMA-1007 (18F) (SOLUTION INJECTABLE DE) (3116)

PA/PH/Exp. 14/T (18) 33 ANP

Cette substance est utilisée comme radio-traceur dans l'examen de tomographie par émission de positons pour la recherche de récurrence de cancer de la prostate (Prostate-Specific Membrane Antigen).

Les commentaires suivants ont été proposés :

Impureté A : voir commentaire sur la méthode 2.4.33 ci-dessus.

Impureté E : demander s'il est prévu d'introduire un chromatogramme type dans la base de données de l'EDQM.

PSMA-1007 et substances apparentées :

Aucune mention de température de colonne ne figure dans la description de la méthode ; demander si une thermostatisation de la colonne n'est pas nécessaire pour obtenir le critère de conformité du système (résolution minimale de 2,0 entre les pics dûs aux impuretés D et C).

VALGANCICLOVIR (CHLORHYDRATE DE) (2930)

PA/PH/Exp. 10C/T (18) 34 ANP

Onze spécialités sont actuellement commercialisées.

Indications : anti viral, anti-VIH, inhibiteur de l'ADN polymérase virale.

Il existe une monographie à l'USP depuis août 2019. Il n'existe pas de monographie la BP ou la JP.

Les commentaires suivants ont été proposés :

FORMULE

La teneur en eau est au maximum de 8,0% et les données de lots analysés présentent une teneur allant de 2 à 6,6% d'eau ; par conséquent il serait intéressant de vérifier si le produit n'est pas un hydrate (5.11). Le monohydrate contiendrait théoriquement 4,6% d'eau. Par ailleurs, un dossier d'enregistrement mentionne que le produit est réversiblement hygroscopique.

CARACTÈRES

Signaler l'aspect hygroscopique de la substance.

ESSAI

Pureté énantiomérique : renommer cet essai « Impureté T » (limite exprimée à 3,0%), ou alors le renommer « Pureté énantiomérique du valinate » (dans ce second cas exprimer la limite pour la pureté trouvée à 97,0%).

Conformité du système

-résolution : proposer de fixer plutôt une spécification pic/vallée entre le (R)-ester et le (S)-ester.

Substances apparentées :

- *total (en incluant l'impureté N) : 2,0 pour cent.* Demander des précisions sur l'intérêt d'inclure l'impureté N dans le calcul du total.

Impureté N

Pour l'inclusion dans la base de données de l'EDQM, il est proposé de changer la figure 2930.-3 par un chromatogramme du document PA/PH/10C (16) 15 page 51 (batch analysis: 15-04574-00129 ou -00130).

~~Injection : Il est proposé d'ajouter un auto-échantillonneur : réglé à 5°C, comme pour la recherche des substances apparentées. Supprimer ce paragraphe sur l'injection.~~

CONSERVATION

Il est proposé d'ajouter une température de conservation ; la monographie de l'USP préconise une conservation à 25°C.

IMPURETÉS

Il est suggéré d'ajouter les noms communs suivants :

Impureté A : *ganciclovir*

Impureté B : *guanine*

Impureté F : la molécule n'est pas asymétrique/chirale, supprimer l'astérisque sur la figure et la mention « et l'épimère en C* ».

Impureté H : garder une nomenclature similaire à celle utilisée pour l'impureté I, soit :
... *3-hydroxypropane-1-yl]oxy]methyl]-1,9 ...*

TICAGRÉLOR (COMPRIMÉS DE) (3097)

PA/PH/Exp. P4/T (18) 30 ANP

Deux spécialités sont actuellement commercialisées.

Indications : anti-agrégant plaquettaire, prévention de la thrombose.

Il n'existe pas de monographie à l'USP, la BP ou la JP.

Les commentaires suivants ont été proposés :

DÉFINITION

Demander si la mention « ... *pour usage humain* » est nécessaire.

Substances apparentées

Solution tampon : ajouter un chiffre significatif au pH : *pH 3,0*.

IMPURETÉS

L'impureté C est l'acétate du ticagrélor ; cette impureté de synthèse est limitée à 0,10% dans la monographie de la substance active. Ne faudrait-il pas conserver également cette limite dans le produit fini, car elle pourrait être une impureté de formulation ?

3. Date de la prochaine réunion

La date de la prochaine réunion du Comité sera communiquée ultérieurement.

Tô Quynh GANDOLPHE
Cheffe de Pôle pilotage et sécurisation des métiers, des processus
et pharmacopée
Direction des politiques d'autorisation et d'innovation (DPAI)