

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

ONZIÈME ÉDITION

Supplément 11.6

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

Médicaments utilisés en phagothérapie

*Publiée selon la
Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne
(Série des traités européens, n° 50)*



Conseil de l'Europe
Strasbourg

La Pharmacopée Européenne est publiée par la Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé du Conseil de l'Europe (EDQM).

Tous droits réservés. La reproduction d'extraits (jusqu'à 500 mots) est autorisée, sauf à des fins commerciales, tant que l'intégrité du texte est préservée, que l'extrait n'est pas utilisé hors contexte, ne donne pas d'informations incomplètes ou n'induit pas le lecteur en erreur quant à la nature, à la portée et au contenu du texte. Les figures et les tableaux sont exclus de cette autorisation.

Le texte source doit toujours être cité comme suit : « © Conseil de l'Europe, année de publication ». Pour toute autre demande relative à la reproduction ou à la traduction de tout ou partie de ce document, veuillez vous adresser à l'EDQM par e-mail à l'adresse publications.info@edqm.eu.

© Conseil de l'Europe, 2024

Direction européenne de la qualité du
médicament & soins de santé (EDQM)
Conseil de l'Europe
7 allée Kastner, CS 30026
F-67081 Strasbourg
France
Site internet : www.edqm.eu

Le chapitre général suivant est fourni à titre indicatif uniquement. La version officielle sera publiée dans le Supplément 11.6 de la Ph. Eur.



01/2025:53100 pour des facteurs délétères (prophages, déterminants de la résistance aux antibiotiques, toxines, etc.) est évitée, sauf exception justifiée et autorisée.

5.31. MÉDICAMENTS UTILISÉS EN PHAGOTHÉRAPIE

Ce chapitre général est publié à titre d'information.

Il contient un ensemble d'exigences relatives aux substances actives et médicaments pour usage humain ou vétérinaire utilisés en phagothérapie, ainsi qu'à leur production et leur contrôle.

Les dispositions du chapitre n'excluent pas l'utilisation de méthodes alternatives de production et de contrôle acceptables par l'Autorité compétente.

1. DÉFINITION

Les bactériophages (ou phages) sont des virus qui infectent des bactéries, et dont la reproduction se fait aux dépens de la bactérie hôte. Le génome des phages est constitué d'ADN ou d'ARN, simple ou double brin, empaqueté dans une capsidie protéique.

Les médicaments utilisés en phagothérapie (MPT) sont des préparations à base de phages naturels ou génétiquement modifiés utilisées pour traiter ou prévenir des infections bactériennes humaines ou vétérinaires.

Un MPT peut contenir un seul phage (une seule substance active phagique) ou un mélange de phages, le tout combiné à des excipients. Ces médicaments peuvent être administrés par diverses voies et sont disponibles sous différentes formes pharmaceutiques.

2. PRODUCTION

2-1. DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Les phages sont obtenus par propagation sur des souches de bactéries hôtes, puis purifiés par des méthodes appropriées.

Il doit avoir été établi que le procédé de production utilisé donne un MPT de qualité et de stabilité reproductibles. Des contrôles appropriés en cours de procédé sont mis en œuvre à des stades pertinents et/ou à des stades intermédiaires clés du procédé.

La production de MPT est fondée sur un système de banque de cellules bactériennes et de lot de semence phagique bien caractérisé utilisant une combinaison hôte-phage qui s'est révélée appropriée. En général, un système de production à deux niveaux est utilisé. Dans certains cas justifiés, un système à un seul niveau peut être utilisé.

Les MPT peuvent être préparés sur site, sous forme de doses destinées à une seule personne ou à quelques patients, en fonction de besoins cliniques spécifiques.

Les MPT requièrent un cadre approprié pour garantir la qualité souhaitée, ci-après dénommé le « système qualité ». L'étendue du système qualité dépend des risques pour le patient concerné, comme la contamination microbienne. L'évaluation du risque vise à déterminer le niveau de risque et le niveau requis d'assurance qualité, pour obtenir une qualité appropriée du produit.

2-2. BANQUES DE CELLULES BACTÉRIENNES

Les cellules hôtes bactériennes utilisées pour la production de MPT doivent être décrites en détail. Cette description comprend des informations sur la source de la souche bactérienne, sur les éventuelles manipulations effectuées et sur les essais utilisés pour caractériser la souche. Il faut, pour cela, procéder à la détermination de son profil de sensibilité aux antibiotiques et des séquences nucléotidiques de son ou ses chromosomes et de ses plasmides. L'utilisation de souches bactériennes dont le génome contient des séquences codant

pour des facteurs délétères (prophages, déterminants de la résistance aux antibiotiques, toxines, etc.) est évitée, sauf exception justifiée et autorisée.

Les cellules hôtes bactériennes utilisées pour la production de MPT proviennent d'une banque de cellules bactériennes primaire (BCP) bien caractérisée, d'origine clonale et conforme aux exigences énoncées ci-après.

Identification. L'identité est confirmée par une méthode appropriée.

Pureté microbienne. L'absence de contaminants microbiens est déterminée par étalement sur boîte ou par toute autre méthode appropriée.

Viabilité. Le nombre de cellules viables est déterminé par un dénombrement sur plaque ou par toute autre méthode appropriée de dénombrement des cellules viables.

Sensibilité aux phages. La sensibilité de la souche à la substance active phagique est démontrée par un dénombrement des plages de lyse ou par toute autre méthode appropriée.

Absence de phages délétères. L'absence de particules phagiques susceptibles de nuire à la qualité des MPT est confirmée.

Si une banque de cellules de travail (BCT) est utilisée pour la production, elle est dérivée par clonage de la BCP et satisfait aux exigences applicables à cette dernière.

2-3. LOTS DE SEMENCE PHAGIQUE

Les lots de semence phagique utilisés pour la production de MPT sont dérivés d'un même clone phagique et doivent être caractérisés en détail. Des informations doivent être données sur la source de chaque phage, sur sa séquence nucléotidique et sur les espèces et/ou souches bactériennes qui y sont sensibles. D'autres paramètres tels que la morphologie des plages de lyse ou des phages sont déterminés, si approprié.

Les phages dont le génome contient des séquences codant pour des facteurs génétiques délétères connus ou potentiels (déterminants de la résistance aux antibiotiques, toxines, modules de lysogénie, etc.) sont évités, sauf exception justifiée et autorisée.

Dans le cas de phages génétiquement ou chimiquement modifiés, les modifications doivent être décrites et leurs effets caractérisés.

Un lot de semence phagique primaire satisfait aux exigences énoncées ci-après.

Identification. Le lot de semence phagique est identifié par une méthode appropriée.

Pureté microbienne. L'absence de contaminants microbiens est démontrée par une méthode appropriée.

Pureté des phages. L'absence de contaminants phagiques extrinsèques est confirmée par une méthode appropriée. Toutefois, lors de l'utilisation d'isolats cliniques pour la production, il n'est pas toujours possible d'éviter les phages intrinsèques ; c'est pourquoi leur présence peut, dans ce cas, être justifiée et autorisée si elle est contrôlée par une méthode appropriée.

Activité. Le titre en phage infectieux est déterminé par un dénombrement des plages de lyse ou par toute autre méthode appropriée.

Si un lot de semence phagique de travail est utilisé pour la production, il est dérivé par clonage du lot de semence phagique primaire et satisfait aux exigences applicables à ce dernier.

2-4. PRODUCTION ET PURIFICATION

La production de MPT est fondée sur un système de banque cellulaire et de lot de semence phagique, dans lequel il faut absolument éviter toute contamination croisée entre les différents phages et les différentes souches de bactérie hôte. La stabilité génétique du phage est déterminée par séquençage

d'un nombre approprié de récoltes purifiées, suivi d'une comparaison avec la séquence du lot de semence phagique primaire.

Les matières premières utilisées sont de qualité pharmaceutique. Les matières premières d'origine biologique satisfont également aux exigences du chapitre général 5.2.12. *Matières premières d'origine biologique utilisées pour la production des médicaments à base de cellules et des médicaments de thérapie génique.*

Plusieurs récoltes uniques du même clone phagique peuvent être mélangées avant le procédé de purification.

Les phages sont purifiés au moyen de techniques appropriées. Pour la préparation du lot final, seule peut être utilisée une récolte purifiée composée d'une seule substance active phagique qui satisfait aux exigences énoncées ci-après.

Identification. L'identité du phage est confirmée par une méthode appropriée.

Activité. Le titre en phage infectieux est déterminé par un dénombrement des plages de lyse (titre exprimé en UFP/mL ou UFP/mg) ou par toute autre méthode appropriée.

Contrôle microbiologique (2.6.12). La récolte purifiée est conforme à la spécification établie.

Réactifs résiduels. Sur la base d'une analyse de risque, des recherches de résidus de réactifs utilisés au cours de la production et présentant un risque pour la sécurité sont effectuées sur la récolte purifiée.

Impuretés et contaminants issus des cellules hôtes.

Les contaminants et autres substances potentiellement toxiques dérivés des cellules hôtes (endotoxines, exotoxines, protéines de la cellule hôte, ADN de la cellule hôte, phages tempérés, etc.) sont absents ou se situent dans les limites des spécifications établies.

2-5. LOT FINAL

Le lot final peut être administré par diverses voies et peut être disponible sous différentes formes pharmaceutiques. Des essais supplémentaires sont requis, en fonction de la forme pharmaceutique et de la voie d'administration.

Lorsque, dans le cas de préparations pharmaceutiques non soumises à autorisation, la réalisation des essais pose des problèmes pratiques (taille des lots, contraintes de temps,

etc.), d'autres méthodes appropriées sont mises en œuvre pour s'assurer que la préparation est de la qualité requise au vu de l'évaluation du risque effectuée et des recommandations ou exigences légales en vigueur localement.

Un lot final satisfait aux exigences énoncées ci-après.

Aspect : conforme à la spécification établie.

Identification. L'identité de chaque phage est vérifiée par une méthode appropriée.

Activité. Le titre en phage infectieux de chaque phage est déterminé par un dénombrement des plages de lyse (titre exprimé en UFP/mL ou UFP/mg) ou par toute autre méthode appropriée, et satisfait à la spécification établie pour la préparation considérée.

Qualité microbiologique. Les MPT stériles satisfont à l'essai de stérilité (2.6.1). Pour les MPT non stériles, la qualité microbiologique est déterminée par une méthode appropriée et satisfait à la spécification établie pour la préparation considérée.

Pyrogénicité. Le cas échéant, le lot final satisfait à un essai de pyrogénicité approprié et à la limite approuvée pour le produit considéré.

Teneur en eau (2.5.12 ou 2.5.32). Les MPT solides satisfont à la limite approuvée pour le produit considéré.

pH (2.2.3). Les MPT liquides satisfont à la limite approuvée pour le produit considéré.

2-6. PRODUIT ADAPTÉ

Le procédé d'adaptation (entraînement) des phages consiste à diriger l'évolution de phages afin d'en améliorer l'activité contre un ou des isolats cliniques.

Si le MPT adapté est utilisé chez le patient dont est dérivé l'isolat clinique, le procédé d'adaptation nécessite, dans un premier temps, un phage ou un mélange de phages conformes aux dispositions de la section 2-3. Le lot final est conforme aux dispositions de la section 2-5, sauf exception justifiée et autorisée. L'activité accrue du lot final du MPT adapté contre l'isolat clinique cible est confirmée ; cette approche peut également convenir comme essai d'identification.

3. ÉTIQUETAGE

L'étiquetage est conforme aux exigences spécifiées dans les règlements supranationaux ou nationaux en vigueur.