

Numero unique de document : GT132001322

Date document : 09/07/2013

Direction : BIOVAC

Pôle : MTI

Personne en charge : Sophie LUCAS-SAMUEL

GT13 Thérapies innovantes – N° 2

Séance du 01/10/2013 de 14 :00 à 17 :00 en salle E331

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
MEMBRE DU GROUPE				
ACCURSO Fabien	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BIOLA-VIDAMMENT Armelle	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
CESBRON Jean-Yves	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CHABOT Guy	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DAZEY Bernard	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DI-STASIO Arianna	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
FRANCO Dominique	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GALANAUD Pierre	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
HACEIN-BEY Salima	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
KLONJKOWSKI Bernard	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LANTZ Olivier	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
LARGHERO Jérôme	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LEMARIE-BASSET Claude	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
NOROL Françoise	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
OLIVERO Sylvain	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QUESNEL Bruno	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
RICHARD Marie-Jeanne	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SABATIER Florence	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
ANSM				
BELLIARD Guillaume	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BROCA Ophelie	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
CHENIVESSE Xavier	Evaluateur CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
D'HERBE Frédérique	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DUFFOUR Marie-Thérèse	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GALDBART Jacques -Olivier	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
JACOB Sandrine	Gestionnaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
JAMBON Stéphanie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LEKEHAL Mounia	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LUCAS-SAMUEL Sophie	Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MATKO Caroline	Gestionnaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
NUEZ Perrine	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
PANTERNE Béatrice	Evaluateur CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
RIDOUX Valérie	Evaluateur CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
TONYE Grâce	Gestionnaire administratif	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VECHOT Christelle	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EXPERT PONCTUEL				
DUPRAT Pierre	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LEMEUR Guylène	Expert ponctuel	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
MOLINARI Nicolas	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ROSTRAING Lionel	Expert ponctuel	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales Evalueateur	Action : mentionner pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour	SL	adoption		
1.2	Adoption du CR de GT 13–N° 1	SL	adoption		
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Rappel sur la réglementation et méthode de travail	SL	Présentation		
2.2	Programmation annuel des groupes	SL	Proposition d'un GT le mardi, tous les deux mois en moyenne Liste adressée par mail aux membres		

3.	Dossiers Produits – Essais cliniques				
3.1	Etude de phase I/IIa, d'escalade de dose, non randomisée, en ouvert, de tolérance et d'efficacité du GS010 (rAAV2/2-ND4) chez les patients atteints de Neuropathie Optique Héritaire de Leber due à la mutation du gène mitochondrial NADH déshydrogénase 4 (ND4).		Présentation du dossier par les évaluateurs internes (partie clinique, non clinique, qualité incluant la sécurité virale) Liste des points de discussion identifiés		

Critères de passage

	Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	x
	Besoin d'un avis collégial	x
	Caractère innovant du dossier	x
	Impact majeur de santé publique	NA

Présentation de la problématique et des points discutés

Qualité :

Dossier prématuré à compléter

- Pas de résultats de lots fabriqués par le site de production prévu pour l'essai clinique
- Pas de critères d'acceptation pour les spécifications de la substance active et du produit fini.
- Résultats des contrôles des lots précliniques incomplets.
- Filtration stérilisante non validée.

Critère d'acceptation du titre en génomes viraux pas adapté aux doses à administrer.

Absences de données démontrant et validant les améliorations de procédé proposées.

Conditions de dilution du produit fini pour administration pas décrites.

Sécurité virale :

- Procédé de production et de purification des plasmides à fournir

Non Clinique :

- Les résultats précliniques ne permettent pas d'autoriser l'administration de la dose forte : à compléter
- Etudes non cliniques réalisées avec une formulation différente de celle envisagée dans l'essai clinique: analyse de risque à fournir.

Clinique :

- Critère d'inclusion basé sur l'atrophie optique de Leber : quand et comment est fait le test
- Modalités et suivi de l'injection à préciser
- Rationnel du choix de la technique chirurgicale à clarifier
- Suivi à court et à long terme à clarifier
- Critères d'arrêt et d'escalade de dose à préciser notamment au regard des réactions inflammatoires

Proposition d'action :	Par	Échéance
Notification des points de discussion au promoteur	ANSM	Selon le calendrier réglementaire

3. Dossiers Produits – Essais cliniques

3.2	Essai de phase 3, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, destiné à l'évaluation de l'efficacité protectrice et de la sécurité d'un vaccin thérapeutique, l'ASP0113, chez les patients receveurs séropositifs pour le cytomégalo virus (CMV) recevant une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (HCT).	Présentation du dossier par les évaluateurs internes (partie clinique, non clinique, qualité incluant la sécurité virale) Liste des points de discussion identifiés
-----	--	--

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		x
Besoin d'un avis collégial		x
Caractère innovant du dossier		x
Impact majeur de santé publique		NA

Présentation de la problématique et des points discutés

Qualité :

Matière de départ et matières premières

- Les contrôles réalisés sur les MCB et sur les MWCB sont insuffisants

Substance active

- Les durées de conservation maximales des intermédiaires ne sont pas indiquées.
- Absence de résultats des analyses démontrant la comparabilité entre les substances actives fabriquées suivant les différentes évolutions du procédé de production.
- Pas de données de quantification de la kanamycine résiduelle dans la substance active.

Produit fini

- Pas de contrôle de la biocharge avant filtration stérilisante.
- Pas d'information sur la validation de la filtration stérilisante et de la répartition aseptique

Placebo

- Pas de stérilisation terminale.
- Contrôle de biocharge avec prise d'essai faible et critère d'acceptation élevé

Non Clinique :

Pharmacologie : preuve du concept

- L'efficacité des Ac et des réponses T, vis-à-vis du CMV, n'est pas démontrée

Etude de toxicité en injections répétées :

- L'étude ne mime pas exactement le schéma proposé en clinique (4 injections au lieu de 5 chez l'homme) et devra être complétée.

Clinique :

- Données de sécurité : clarifier celles liées ou non au produit
- Modalités d'administration à préciser
- Calendrier vaccinal à justifier sur la base des résultats non clinique
- Suivi immunologique : Caractérisation de la réponse immune à détailler et à fournir
- Méthodologie : révision du critère de jugement principal à l'issue de la première partie de l'essai : à clarifier

Proposition d'action :	Par	Échéance
Notification des points de discussion au promoteur	ANSM	Selon le calendrier réglementaire