

Numéro unique de document : GT192014033

Date document : 30012015

Direction : Evaluation

Pôle : Qualité Pharmaceutique et Biologique et Sécurité Virale et Non-Clinique

Personne en charge : Wahiba OUALIKENE-GONIN

## GT19 sur la sécurité virale – GT192014033

**Séance du Jeudi 18 décembre 2014 de 14h00 à 17h30 en salle 012**

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Olivier ANDREOLETTI	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Jean-Thierry AUBIN	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Vincent BERINGUE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> TC	<input type="checkbox"/>	
Thomas BOURLET	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alain BOUSICAUX	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-Yves CESBRON	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pascal CLAYETTE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Chantal FINANCE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Berthe-Marie IMBERT-MARCILLE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jacques IZOPET	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Bernard KLONJKOWSKI	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Alain LE FAOU	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Christopher PAYAN	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Murielle ANDRE	Evaluateur scientifique CTROL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Laurent Aoustin	Evaluateur qualité biologique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Guillaume BELLiard	Evaluateur sécurité Virale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Xavier CHENIVESSE	Evaluateur scientifique CTROL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Nathalie DELESALLE	Evaluateur scientifique CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jehanara KORIMBOCUS	Evaluateur scientifique CTROL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Gérard Huygue	Evaluateur scientifique CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-François LEGRAS	Evaluateur qualité biologique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Valérie LIEVRE	Evaluateur scientifique CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sylvie MORGEAUX	Evaluateur scientifique CTROL	<input checked="" type="checkbox"/> TC	<input type="checkbox"/>	
Jocelyne OTZ	Evaluateur sécurité virale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Wahiba OUALIKENE-GONIN	Référent sécurité virale / président du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-Claude OURLIN	Evaluateur scientifique CTROL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Béatrice PANTERNE	Evaluateur scientifique CTROL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Valérie RIDOUX	Evaluateur scientifique CTROL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Maëva ROBIN	Evaluateur sécurité Virale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour	WO			
1.2	Adoption du CR sécurité virale N°2014-02	WO			
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1	Workshop sur le sujet VHE et médicament dérivés du sang (MDS) (EMA 28/29 octobre 2014).	WO	Pour information	oui	
2.2	Workshop sur les données épidémiologiques des PMF (EMA 18/19 novembre 2014)	JO	Pour information	oui	
2.3	Transplantation fécale « autologue »	WO	Pour discussion	Non	
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	Essai Clinique : Essai Clinique: Recombinant human Lysosomal Acid Lipase (rhLAL) Lipase acide lysosomale recombinante humaine	WO	Pour discussion	Non	
3.2	NxPSL-14.008 : Dossier d'évaluation du Produit Sanguin Labile (PSL) mélange de plasma issu de sang total traité traité par amotosalen	WO	Pour discussion	Non	
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
4.1	Fostimon	GB	Pour information	Oui	
4.2	Normosang	JO	Pour discussion	Oui	
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>				

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	Workshop sur le sujet VHE et médicaments dérivés du sang (MDS)
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	N/A
Nom de l'évaluateur	Wahiba Oualikene-Gonin
Horaire de passage	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>

### Références documentaires

-Agenda: Workshop on Viral safety of plasma-derived medicinal products with respect to hepatitis E virus 15 October 2014, EMA/CHMP/BWP/196177/2014, Biologics Working Party (BWP)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Agenda/2014/07/WC500170198.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2014/07/WC500170198.pdf)

### Présentation de la problématique

Un groupe de travail spécifique VHE au niveau de l'agence du médicament européenne (EMA) a organisé un workshop sur le sujet VHE et médicaments dérivés du sang (MDS). Le but de ce workshop était d'approfondir les connaissances actuelles et faire le point sur les produits médicinaux dérivés du plasma, en rapport avec le VHE. Cette réflexion se traduira par la production d'un "reflection paper" sur la sécurité virale des produits dérivés du plasma, en ce qui concerne le virus de l'hépatite E (Reflection paper on viral safety of plasma-derived medicinal products with respect to hepatitis E virus. EMA/CHMP/BWP/723009/2014 Draft).

<b>Question posée</b>	Point d'information
-----------------------	---------------------

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	Workshop sur les données épidémiologiques des PMF (EMA 18/19 novembre 2014).
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	Jocelyne Otz
Horaire de passage	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

### Références documentaires


### Présentation de la problématique

Le « Guideline on epidemiological data on blood transmissible infections » ((EMA/CHMP/BWP/548524/2008) décrit les données épidémiologiques des maladies transmissibles par le sang à présenter pour évaluation dans le cadre du dossier PMF (Plasma Master File ou Dossier spécifique) des MDS (Médicaments dérivés du sang).

Cet atelier avait pour objet de présenter les difficultés rencontrées lors de l'évaluation des dossiers des PMF et d'échanger avec les industriels suite à la publication du document de réflexion sur la révision du « guideline » sur les données épidémiologiques dans les dossiers des PMF (Concept paper on revision of Guideline on epidemiological data on blood transmissible infections (EMA/CHMP/BWP/548524/2008).

<b>Question posée</b>	Point d'information
-----------------------	---------------------

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	Transplantation fécale « autologue »
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	Wahiba Oualikene-Gonin
Horaire de passage	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

## Références documentaires

### Présentation du contexte et de la problématique

L'encadrement de la pratique de transplantation de microbiote fécal par des recommandations nationales répond à un enjeu de santé publique permettant notamment de garantir la sécurité des patients concernés.

Le groupe de travail sécurité virale a participé à l'élaboration d'un document qui a été publié sur le site de l'Agence pour l'aspect sécurité virale.

([http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5e5e01018303790194275ded0e02353c.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e5e01018303790194275ded0e02353c.pdf)).

Dans le contexte de la transplantation autologue pour les essais cliniques, la question concernant la sécurité virale porte sur la possibilité d'alléger la liste des contrôles à réaliser pour garantir la sécurité virale par rapport aux recommandations publiées par l'ANSM en mars 2014.

Dans le contexte de la transplantation fécale en général, un article de veille est communiqué pour information et discussion : *Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer, Molecular Systems Biology , Volume 10, Issue 11, November 2014.*

<b>Question posée</b>	La liste des Agents infectieux à dépister chez les donneurs peut-elle être allégée dans le contexte d'essais cliniques « autologues » ?
<b>Avis majoritaires</b>	D'une manière générale dans le cadre de la transplantation de microbiote fécal autologue le texte suivant peut être considéré pour les contrôles virologiques : <i>Arrêté du 4 novembre 2014 relatif au dépistage des maladies infectieuses lors des prélèvements à des fins thérapeutiques autologues prévu à l'article R. 1211-22-1 du code de la santé publique et modifiant l'arrêté du 14 mai 2010 fixant le contenu des</i>

	informations permettant d'utiliser des éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques
Avis minoritaires	Néant

### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	Essai Clinique: Recombinant human Lysosomal Acid Lipase (rhLAL) Lipase acide lysosomale recombinante humaine
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	Wahiba Oualikene-Gonin
Horaire de passage	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

### Références documentaires

### Présentation de la problématique

Nous avons une notification par le promoteur de l'essai concernant la contamination par MDV de poules impliquées dans la production de sebelipase alpha. Des poules pondeuses transgéniques dont les œufs sont utilisés pour la production du médicament ont été exposées récemment au virus MDV2 de la maladie de Marek (alpha herpes virus). Il s'agit d'une souche avirulente, non pathogène, qui est couramment utilisée comme vaccin contre le MDV1 qui est la souche pathogène de cette maladie. Le virus MDV2 a été identifié par PCR. Aucun MDV1 n'a été trouvé. La firme présente une analyse liée à cette contamination, et conclut à l'absence de risque.

<b>Question posée</b>	L'analyse de risque concernant la contamination par MDV2 de poules pondeuses impliquées dans la production de sebelipase fournie par le promoteur est-elle satisfaisante ?
<b>Avis majoritaires</b>	L'argumentation et l'analyse de risque fournis sont acceptables. Un avis favorable peut être donné.

Avis minoritaires	Neant
-------------------	-------

### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	NxPSL-14.008 : Dossier d'évaluation du Produit Sanguin Labile (PSL) mélange de plasma issu de sang total traité traité par amotosalen
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	Wahiba Oualikene-Gonin
Horaire de passage	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

### Références documentaires

### Présentation de la problématique

Il s'agit d'une demande d'avis scientifique au sujet de l'évaluation d'un mélange de plasma issu de sang total, traité par amotosalen (procédé Intercept) et congelé entre 18 et 20 heures après prélèvement.

Seul le plasma issu d'aphérèse est actuellement inscrits sur la liste des PSL.

Le kit de traitement du plasma (INT31) est actuellement utilisé pour le plasma issu d'aphérèse dans les conditions d'utilisation suivantes (volume de plasma entre 385 et 650 mL).

Cinq plasmas de même groupe ABO, issus de sang total après une nuit passée à  $21 \pm 3$  °C avant séparation, seront mélangés à l'aide du dispositif Plasmix (Grifols) ou de tout autre dispositif actuellement utilisé en routine à l'EFS pour réaliser le mélange de plasmas.

Ce mélange sera ensuite transféré dans deux kits (INT31) permettant le traitement Intercept de 650 mL de mélange de plasma au maximum dans chaque kit (ajout d'amotosalen, illumination UV 3J/cm<sup>2</sup> et adsorption). Le procédé permet d'aboutir pour chaque kit à 3 plasmas frais congelés traités pour atténuation d'agents pathogènes par amotosalen.

Une réunion pour avis scientifique s'est tenue le 10 avril 2013 à l'ANSM, l'agence a demandé les éléments suivants : « Un argumentaire devra être fourni au sujet de la balance bénéfice-risque de la pratique consistant à utiliser un mélange de 5 plasmas issus de donneurs différents pour la préparation des unités de plasma issu de sang total traité par amotosalen, alors que les unités de plasma issu d'aphérèse traitées par amotosalen sont préparées à partir d'un

seul don. »	
<b>Question posée</b>	Est-ce que la modification proposée a un impact négatif sur la sécurité virale du produit?
<i>Avis majoritaires</i>	S'agissant des virus enveloppés majeurs du sang, l'augmentation du nombre de donneurs n'a pas d'impact significatif sur le risque résiduel. S'agissant des virus suivants : VHA et le parvovirus B19, une analyse de risque de l'impact du passage au nouveau procédé devra être demandée Par ailleurs, les modalités de réalisation des tests pour la préparation du plasma 'VHE-free' devra être demandé Concernant l'aspect vMCJ, d'un point de vue épidémiologique, le risque de collecter un don provenant d'un donneur incubant cette maladie a été estimé très faible.
<i>Avis minoritaires</i>	néant

### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	Fostimon (FR/H/0282/01-06/II/19)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	GB
Horaire de passage	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

### Références documentaires

### Présentation de la problématique

Les laboratoires Génévrier proposent une modification de leur procédé de production de leur spécialité Fostimon (Urofollitropine) dans le cadre d'une procédure européenne, France rapporteur (FR/H/0282/01-06/II/19). Les modifications de ce procédé de fabrication n'impactent pas directement des étapes revendiquées comme étant susceptibles d'éliminer ou d'inactiver les virus mais indirectement : Les questions de sécurité virale posées par l'ANSM portaient sur :



- la comparabilité de l'intermédiaire de production
- la sanitation des colonnes
- l'impact de ces changements sur les aspects lié aux ESST

Question posée	Point d'information
<i>Avis majoritaires</i>	
<i>Avis minoritaires</i>	



## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	Normosang 25 mg/ml – Orphan Europe
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	Jocelyne Otz
Horaire de passage	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Présentation de la problématique	
Normosang 25mg/ml, est un médicament dérivé sang commercialisé par Orphan Europe. Lors de la mise à jour annuelle du dossier « PMF » de cette spécialité, les critères de sélection des dons de sang utilisés comme matières premières dans le procédé de fabrication ont été modifiés, en particulier pour ce qui concerne la recherche des marqueurs de l'infection par le virus de l'hépatite A et le parvovirus B19.	
<b>Question posée</b>	La marge de sécurité reste-t-elle suffisante ?
<i>Avis majoritaires</i>	Virus de l'hépatite A : la marge de sécurité reste suffisante compte tenu des virémies maximales qui ont pu être observées Parvovirus B19 : la marge de sécurité peut être limitée compte tenu des virémies maximales qui ont pu être observées
<i>Avis minoritaires</i>	Aucun