

Numéro unique de document : GT112017013

Date document : 23.01.2017

Direction : Evaluation

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

Personne en charge : Wahiba OUALIKENE-GONIN

GT 11 SECURITE VIRALE – N° 2017-01

Séance du Mercredi 08 Mars 2017 de 14h à 18h

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Olivier ANDREOLETTI	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> TC	<input 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"/>	
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"/>	
Syria LAPERCHE	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"/> Visio	<input type="checkbox"/>	
Pierre POTHIER	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Murielle ANDRE	Evaluateur scientifique CTROL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Frédéric BEAULIEUX	Evaluateur sécurité Virale	<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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Jehanara KORIMBOCUS	Evaluateur scientifique CTROL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Eric LAFORGERIE	Evaluateur scientifique CTROL	<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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Wahiba OUALIKENE-GONIN	Référent sécurité virale / modérateur du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-Claude OURLIN	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"/>	
Gérard HUYGHE	Evaluateur scientifique CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner pour audition, information, adoption ou discussion</i>	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		Pour adoption		
1.2	Adoption du CR du GT 11 sécurité virale N°2016-04		Pour adoption		
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Public Statement on the Evaluation of Bovine Spongiform Encephalopathies (BSE)- risk via the use of materials of bovine origin in or during the manufacture of vaccines		Pour information	Non	Non
2.2	Detection of prions in the plasma of presymptomatic and symptomatic patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease		Pour information	Non	Non
2.3	Point sur le traitement au glutaraldéhyde au regard de l'inactivation virale		Pour information	Non	Non
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	Wilfactin : validation virale VHE de l'étape de la nanofiltration 35 nm		Pour discussion	Non	Oui
3.2	Alfalastin : validation virale VHE de l'étape de pasteurisation		Pour discussion	Non	Oui
3.3	Vialebex: validation virale VHE de l'étape de pasteurisation		Pour discussion	Non	Oui
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1	VHP : RESSTORE (Regenerative Stem Cell Therapy for Stroke in Europe) Ref-NCA: Finlande		Pour discussion	Oui	Non
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Public Statement on the Evaluation of Bovine Spongiform Encephalopathies (BSE)- risk via the use of materials of bovine origin in or during the manufacture of vaccines. London, 28 February 2001 Doc. Ref: EMEA/CPMP/BWP/476/01
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 <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	

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

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

Références documentaires

Public Statement on the Evaluation of Bovine Spongiform Encephalopathies (BSE)- risk via the use of materials of bovine origin in or during the manufacture of vaccines. London, 28 February 2001 Doc. Ref: EMEA/CPMP/BWP/476/01

Présentation de la problématique

Mise à jour du document Public Statement on the Evaluation of Bovine Spongiform Encephalopathies (BSE)- risk via the use of materials of bovine origin in or during the manufacture of vaccines.

Question posée	Point d'information
----------------	---------------------

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Detection of prions in the plasma of presymptomatic and symptomatic patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease Ref: In: Science translational medicine, 21.12.2016.
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 <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	

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 <Arguments : champ texte>	<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire <Arguments : champ texte>	<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier <Arguments : champ texte>	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique <Arguments : champ texte>	<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Article: Detection of prions in the plasma of presymptomatic and symptomatic patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease. Bougard et al., Sci.Transl. Med.8, 370ra 182 (2016)

Présentation de la problématique

Présentation de la publication sur la détection de prions chez des patients. *Detection of prions in the plasma of presymptomatic and symptomatic patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease. Bougard et al.,*

Question posée

Point d'information

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Point sur le traitement au glutaraldéhyde au regard de l'inactivation virale
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 <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	

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 <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>

Références documentaires
NA

Présentation de la problématique

Dans le cadre des demandes d'évaluation de SV des produits de santé, les dossiers déposés présentent des similitudes techniques concernant les traitements au glutaraldéhyde utilisés pour l'inactivation virale ; cependant une hétérogénéité est observée quant aux données fournies. Afin de statuer sur la relevance de celles-ci, un point de communication est fait.

Question posée	Point d'information : quelles données, et quelle concentration en glutaraldéhyde seraient acceptables et suffisantes a minima, compte tenu des connaissances acquises sur le sujet pour mener une évaluation de sécurité virale suffisante ?
Avis majoritaires	De l'avis général, il n'est pas possible de statuer sur un type de données a minima dont une concentration en glutaraldéhyde. Du fait de la variété des intermédiaires de production et des procédés de fabrication, aucune donnée générique ne peut être appliquée dans ce type de dossier.

Avis minoritaires	Néant
--------------------------	-------

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Wilfactin
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	28544
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	

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

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

Références documentaires

Présentation de la problématique

Des études de validation ont été réalisées avec un virus VHE sur l'étape de nanofiltration 35 nm du procédé de fabrication de Wilfactin. Ces études ont fait l'objet d'un premier examen lors du GTSV N°2016-1. Des questions ont été posées et la compagnie a apporté des réponses.

Question posée	Les données transmises sont-elles satisfaisantes, les réponses aux questions permettent-elles de prendre en compte un facteur de réduction au regard du VHE ?
-----------------------	---

Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	L'étude de validation de l'étape de nanofiltration (Planova 35N) montre une réduction de l'infectiosité VHE de 2.5+/-0.2 log10 TCID50 et 2.4+/-0.3 log10 TCID50. L'étude de validation montre des facteurs de réduction du nombre de génomes viraux de 1.9+/-1.5 (pour chacun des deux essais).

	<p>Il est rappelé que le « Reflection paper on viral safety of plasma-derived medicinal products with respect to Hepatitis E virus » (EMA/CHMP/BWP/723009/2014) doit être pris en considération. Il recommande notamment la démonstration d'une élimination/inactivation robuste du VHE par le procédé de fabrication. Une analyse de risque prenant notamment en compte les données épidémiologiques actualisées et établissant le facteur de sécurité du produit au regard du VHE doit être effectuée. Selon les conclusions de cette analyse, des mesures d'améliorations de la capacité du procédé de fabrication à éliminer/inactiver le VHE doivent être mise en œuvre ou des mesures de contrôle du VHE. Un calendrier détaillant les délais de dépôt de l'analyse de risque et d'implémentation des éventuelles mesures devra être versé.</p>
<i>Avis minoritaires</i>	Néant

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Alfalastin
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	19806
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	

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

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

Références documentaires

Présentation de la problématique

Des études de validation virale ont été réalisées avec un virus VHE sur l'étape de pasteurisation du procédé de fabrication de Alfalastin. Ces études ont fait l'objet d'un premier examen lors du GTSV N°2016-1. Des questions ont été posées et la compagnie a apporté des réponses.

Question posée	Les données transmises sont-elles satisfaisantes, les réponses aux questions permettent-elles de prendre en compte un facteur de réduction au regard du VHE ?
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	<p>L'étude de validation de l'étape de pasteurisation montre une réduction de l'infectiosité VHE de 1.3+/-0.4 log10 TCID50 sur un seul essai, et l'absence d'effet significatif sur le nombre de génomes viraux détectés. Il est noté qu'à la suite de cet essai il est déclaré que i) compte tenu du facteur de réduction modéré, aucun essai supplémentaire ne sera mis en œuvre, ii) des investigations de la contribution à l'élimination/inactivation de VHE d'autres étapes du procédé de fabrication seront effectuées.</p> <p>Il est rappelé que le « Reflection paper on viral safety of plasma-derived medicinal products with respect to Hepatitis E virus » (EMA/CHMP/BWP/723009/2014) doit être pris en considération. Il recommande notamment la démonstration d'une élimination/inactivation robuste du VHE par le procédé de fabrication. Une analyse de risque, prenant notamment en compte les données épidémiologiques actualisées et établissant le facteur de sécurité du produit au regard du VHE doit être effectuée. Selon les conclusions de cette analyse, des mesures d'améliorations de la capacité du procédé de fabrication à éliminer/inactiver le VHE doivent être mise en œuvre ou des mesures de contrôle du VHE. Un calendrier détaillant les délais de dépôt de l'analyse de risque et d'implémentation des éventuelles mesures devra être versé.</p>
<i>Avis minoritaires</i>	Néant

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Vialebex
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	19465
Nom de l'évaluateur	
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
J.T.AUBIN					Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

--	--	--	--	--	--	--	--

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" 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
Aucune

Présentation de la problématique
Des études de validation virale ont été réalisées avec un virus VHE sur l'étape de pasteurisation du procédé de fabrication de Vialebex. Ces études ont fait l'objet d'un premier examen lors du GTSV N°2016-1. Des questions ont été posées et la compagnie a apporté des réponses.

Question posée	Les données transmises sont-elles satisfaisantes, les réponses aux questions permettent-elles de prendre en compte un facteur de réduction au regard du VHE ?
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	<p>L'étude de validation de l'étape de pasteurisation montre une réduction de l'infectiosité VHE de 2.2+/-0.4 log10 TCID50 sur un seul essai, et l'absence d'effet significatif sur le nombre de génomes viraux détectés. Il est noté qu'à la suite de cet essai il est déclaré que i) compte tenu du facteur de réduction modéré, aucun essai supplémentaire ne sera mis en œuvre, ii) des investigations de la contribution à l'élimination/inactivation de VHE d'autres étapes du procédé de fabrication seront effectuées.</p> <p>Il est rappelé que le « Reflection paper on viral safety of plasma-derived medicinal products with respect to Hepatitis E virus » (EMA/CHMP/BWP/723009/2014) doit être pris en considération. Il recommande notamment la démonstration d'une élimination/inactivation robuste du VHE par le procédé de fabrication. Concernant l'albumine d'origine humaine la mise en œuvre d'investigations de la capacité des étapes de fractionnement dans l'élimination/inactivation du VHE est recommandée. Une analyse de risque, prenant notamment en compte les données épidémiologiques actualisées et établissant le facteur de sécurité du produit au regard du VHE doit être effectuée. Selon les conclusions de cette analyse, des mesures d'améliorations de la capacité du procédé de fabrication à éliminer/inactiver le VHE doivent être mise en œuvre ou des mesures de contrôle du VHE. Un calendrier détaillant les délais de dépôt de l'analyse de risque et d'implémentation des éventuelles mesures devra être versé.</p>
<i>Avis minoritaires</i>	Néant

Déroulement de la séance

Nom du dossier	VHP : RESSTORE (Regenerative Stem Cell Therapy for Stroke in Europe) Ref-NCA: Finlande
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	
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 checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Références documentaires
Aucune

Présentation de la problématique
Le médicament expérimental utilisé dans cet essai est composé de cellules souches mésenchymateuse allogéniques dérivées de tissu adipeux. Durant le procédé de fabrication des produits d'origine biologique sont utilisés notamment un lysat plaquettaire issu d'un pool composé de 115 donateurs. La firme utilise la technique NGS (Next-Generation sequencing) afin d'améliorer la sécurité virale du produit.

Question posée	Les données transmises en réponse aux questions sont-elles suffisantes pour assurer la sécurité virale du produit ?
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	La méthode NGS est réputée sensible. De nombreuses données ont dues être collectées et doivent être difficilement interprétables. A défaut de rapports et de résultats, il n'est pas possible de statuer sur le dossier.
<i>Avis minoritaires</i>	