

Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation (DPAI)
Pôle Pilotage et sécurisation des métiers, des processus et pharmacopée
Personne en charge : Wahiba OUALIKENE-GONIN

CSP Sécurité et Qualité des Médicaments Formation restreinte sécurité virale et sécurité microbiologique

Ordre du jour de la séance du 22 Juillet 2020
10h00-13H00 Audioconférence

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis
I - Approbation du compte-rendu de la séance du....	NA
II- Point sur les déclarations publiques d'intérêts	Pour information
III- Dossiers Produits – Substances (National) NxPSL-14.006-C3/NxPSL-14.007-C2: Produits plaquettaires traités avec la technologie de réduction de pathogènes Mirasol Actualisation des données de sécurité virale et réponses aux questions posées lors du GTSV 175 du 13 NOVEMBRE 2018 <ul style="list-style-type: none"> - Introduction, quorum, DPI etc... ./ - Présentation du dossier /historique - Audition de Terumo: présentation et échanges avec les experts (10H30-11H30) - Sortie de Terumo de la séance - Discussion avec les experts 	Pour discussion et avis

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
AUBIN Jean-Thierry	Membre du CSP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERINGUE Vincent	Membre du CSP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE-ROUGEMONT Alexis	Membre du CSP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAPERCHE Syria	Membre du CSP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAYAN Christopher	Membre du CSP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POLLARD Hélène	Membre du CSP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ANDREOLETTI Olivier	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GANDOLPHE Tô-Quynh	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
OUALIKENE-GONIN Wahiba	Réfèrent Sécurité Virale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BEAULIEUX Frédéric	Evaluateur Sécurité Virale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BELLIARD Guillaume	Evaluateur Sécurité Virale	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ROBIN Maëva	Evaluateur Sécurité Virale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SAINTE-MARIE Isabelle	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FROMAGE Muriel	Evaluateur Qualité Pharmaceutique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KEIL Shawn	Laboratoire TERUMO/audition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MARSCHNER Susanne	Laboratoire TERUMO/audition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POPLAVSKY Jean-Louis	Laboratoire TERUMO/audition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROMANUS Bart	Laboratoire TERUMO/audition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VAN HOYDONCK Pascale	Laboratoire TERUMO/audition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Introduction

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

-Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard du dossier à l'ordre du jour.

-L'ordre du jour a été adopté à l'unanimité.

Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

Dossiers

Nom du dossier :

Numéro/type/nom du dossier	NxPSL-14.006-C3/NxPSL-14.007-C2 Concentrés plaquettaires traités avec la technologie de réduction de pathogènes Mirasol
Laboratoire(s)	Terumo
Direction produit concernée	DP1 ONCOH
Expert(s)	

Présentation du dossier

Dans le cadre du dépôt des dossiers NxPSL-14.007-C2 et NxPSL-14.006-C3 (concentrés plaquettaires traités avec la technologie de réduction de pathogènes Mirasol), le demandeur a actualisé certaines données en fournissant deux nouvelles études de validation virale, une analyse de risque et en apportant des éléments de réponse aux points soulevés lors de l'évaluation du GTSV175 du 13 NOVEMBRE 2018. Le procédé Mirasol est proposé pour réduire la charge des agents infectieux éventuellement présents dans les concentrés plaquettaires par ajout d'une solution saline de riboflavine, le mélange étant ensuite soumis à un traitement UVA/UVB.

Les données examinées concernent les virus cibles et leurs niveaux d'inactivation par le procédé, dans le but d'assurer la sécurité virale des produits traités par Mirasol

La question posée aux membres du CSP est la suivante :

Les données apportées par la firme sont-elles suffisantes pour garantir la sécurité virale des produits traités par le procédé Mirasol ?

La séance a été conduite en 3 temps :

- 1 - **10H10**: Rappel du contexte, présentation du dossier par l'ANSM aux experts.
- 2 - **10H30-12H** : Audition de Terumo en anglais : Présentation +Échanges entre le demandeur et les experts
→**Terumo quitte la séance à 12H30**
- 3 - 12H30-13H:Discussion avec les experts seulement et décision collégiale.

1/Historique et contexte:

La société TERUMO a soumis à plusieurs reprises un dossier de sécurité virale à l'ANSM concernant l'utilisation du traitement Mirasol (Riboflavine + UV) pour l'inactivation virale des concentrés plaquettaires.

Lors des évaluations précédentes, l'ANSM a été amenée à demander à la firme de nombreux compléments d'informations ou nouvelles validations virales.

Suite à ces échanges, et dans la mesure où des réserves majeures persistaient, le demandeur a redéposé en novembre 2019 un dossier qui fait l'objet d'une programmation à ce comité.

Le dossier déposé par le demandeur comporte :

-Dix-sept études de validation virale,

- Un dossier « Pathogen safety evaluation for mirasol® pathogen reduction technology (PRT) system for platelet concentrates »
- Un dossier « *Mirasol® PRT System Additional Information Response NxPSL 14.006-C3 and NxPSL 14.007-C2* », reprenant les éléments de réponses aux questions de l'ANSM

En préambule, une présentation du dossier a été réalisée pour repositionner les données fournies par le demandeur, et l'évaluation qui en a été faite.

Les points saillants de cette évaluation sont :

- Des changements importants du procédé Mirasol sans validation préalable des modifications du point de vue de la sécurité virale, concernant les doses utilisées.
- Des problèmes méthodologiques avec des rapports d'études de validations virales hétérogènes, non basés sur des paramètres comparables comme :
 - La mise en œuvre des études de validation sur une matrice (Plasma, solution saline isotonique) différente de la matrice de destination du procédé MIRASOL
 - L'utilisation de plusieurs doses d'UV (avec des unités à homogénéiser), avec des versions différentes du procédé (Génération 1, 2, 3).
 - L'absence de contrôles (Cytotoxicité, interférence, hold)
 - La moyenne des facteurs de réduction (FR) et non FR minimum, avec une dispersion des résultats.
- Des interrogations sur le spectre d'inactivation virale et le choix des virus modèles utilisés.

2-Audition de Terumo : (10H30-12H)

Le demandeur a fait une présentation succincte des données dossiers avec notamment les tableaux suivants :

- Summary of selection of viral studies based on ANSM comments and considerations
- Calculation of residual risk for viruses after Mirasol treatment.

La discussion s'est ensuite engagée entre les experts et les membres de la société TERUMO sur les axes suivants : matrice d'utilisation différente au cours du développement du procédé Mirasol, puis le choix des virus qui a été fait pour les études de validations virales, et ceux retenus pour les calculs de l'analyse de risque. Tous les points ont été abordés en détail. Les points principaux considérés ont été les suivants.

Evolution du procédé :

Il est rappelé par un membre du groupe d'experts de l'ANSM que la présente demande est faite pour les concentrés plaquettaires et qu'à ce titre, la matrice utilisée pour toute étude de validation virale doit être celle-ci sauf justification dûment étayée.

Bien que la stratégie de développement du laboratoire au cours des dernières années comporte des « bridging studies » qui supportent l'idée que la dose en énergie délivrée ne dépend pas de la nature de la matrice d'intérêt (plasma ou plaquettes) mais du volume de produit traité, ces arguments ne sont pas suffisants.

Ainsi, compte tenu de l'évolution du procédé avec toutes les modifications observées (changement de support, de matrice, de doses...) sans démonstration dûment étayée, l'argument du « Gold standard EMCV » n'est pas utilisable. En effet, seul le virus EMCV a été utilisé pour démontrer la robustesse du procédé or un seul virus ne peut pas être représentatif de tous les virus compte tenu de la faible robustesse du procédé.

L'ANSM rappelle que pour revendiquer une efficacité du procédé Mirasol sur un virus en particulier, la démonstration doit en être établie comme cela est requis par la réglementation en vigueur.

Choix des virus modèles et robustesse du procédé :

Il est rappelé que pour les dix-sept études retenues la plupart des virus sont des virus enveloppés au nombre de 14 contre 3 virus non enveloppés ce qui, étant donné la variabilité observée au sein de la famille de *Togaviridae*, ne permet pas de s'assurer de la robustesse du procédé, ni de la possibilité d'extrapoler les facteurs de réduction au HCV par exemple.

Concernant le HEV, les résultats de l'étude présentée pour le HEV sont également introduits comme éléments supportant l'efficacité contre les virus à ARN, mais cette étude de nature académique ne peut être utilisée dans ce cadre.

Cas particuliers du Parvovirus B19, HIV.

Concernant le choix de virus modèle PPV. Il est rappelé que les études réalisées ne sont pas suffisantes pour revendiquer ces résultats pour le B19. Il est indiqué au demandeur qu'il serait souhaitable d'utiliser des études avec le Parvovirus B19 sauf justification dûment étayée.

Concernant le VIH, un des experts membres du CSP rappelle que les études réalisées sur le VIH ont été faites sur des cellules infectées par le VIH et non avec du virion libre. Il indique que les biais méthodologiques ne permettent pas d'évaluer la toxicité éventuelle de la riboflavine qui pourrait augmenter les facteurs de réduction obtenus pour le VIH, ce point entraînant la demande de refaire des études spécifiques avec du virion libre. L'argument du demandeur selon lequel des études de ce type (HIV, HBV et HCV) ne devraient plus se faire car la prévalence de ces virus n'est plus un sujet de santé publique et que cela nécessiterait l'utilisation d'un laboratoire de type P4 est jugé non recevable.

A ces arguments, l'ANSM intervient aussi en indiquant que ces études sont d'actualités et requis par les textes en vigueur. Par ailleurs, il a été rappelé que les autres demandeurs réalisent ce type de travaux en laboratoire P3.

Analyse de risque

Les experts du CSP abordent l'importance des points soulevés précédemment, en insistant sur le fait qu'ils soient bien pris en compte dans l'analyse de risque. En effet, le rationnel de l'analyse de risque n'est pas clair, et les facteurs de réduction issus de données de validations virales non valides ne peuvent être utilisés comme tels.

De plus, il est suggéré au demandeur que des virus émergents (comme la Dengue et le Zika) devraient être pris en compte dans une analyse de risque actualisée.

3-Discussion /Conclusion avec les experts (2H30-13H30)

A l'issue de cette entrevue, le demandeur s'étant déconnecté, il est admis par l'assemblée que la teneur des discussions n'apporte pas d'éléments nouveaux et qu'en conséquence un avis favorable ne peut être donné.

Les données complémentaires fournies et les réponses apportées au GTSV N°175 du 13 NOVEMBRE 2018 sont insuffisantes pour permettre d'établir l'efficacité du traitement des plaquettes par la technologie MIRASOL sur tous les virus revendiqués dans l'analyse de risque présentée, dont la liste doit être clairement établie par la firme.

En conséquence, il sera demandé à la firme de produire de nouvelles données de validations virales conformément à la réglementation en vigueur et selon les bonnes pratiques en sécurité virale avec les virus revendiqués selon le procédé Mirasol en vigueur.

Ces données devront être supportées par une analyse de risque actualisée, incluant les virus émergents.

Conclusions du CSP

Il sera demandé à la firme de produire de nouvelles données de validations virales conformément à la réglementation en vigueur et selon les bonnes pratiques en sécurité virale avec les virus revendiqués selon le procédé Mirasol en vigueur.

Ces données devront être supportées par une analyse de risque actualisée, incluant les virus émergents.

Question posée :

Votes	
Nombre de votants	
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	Voir Discussion/ Conclusion ci-dessus
Nombre d'abstention	
Explication des votes	
Avis majoritaires	Voir Discussion/Conclusion ci-dessus.
Avis minoritaires	

Conclusions

Références documentaires