

Numéro unique de document : GT192015013  
Date document : 30.02.2015  
Direction : Evaluation  
Pôle : Qualité Pharmaceutique et Biologique et Sécurité Virale et Non-Clinique  
Personne en charge : Wahiba OUALIKENE-GONIN

**GT 19 SECURITE VIRALE – N° 2015-01**

**Séance du Mardi 10 février 2015 de 14h à 18h A012**

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Olivier ANDREOLETTI	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-Thierry AUBIN	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Rui BATISTA	Auditionné- Membre du GT Gastro	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Vincent BERINGUE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Thomas BOURLET	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>	
Tatiana GALPERINE	Auditionnée- Membre du GT Gastro	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jacques IZOPET	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>	
Pierre POTHIER	Auditionné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Harry SOKOL	Auditionné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Murielle ANDRE	Evaluateur scientifique CTROL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>	
Laure DE LIGNIVILLE	Evaluateur INFHEP/GASTRO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nathalie DUMARCET	Chef de pôle GASTRO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jehanara KORIMBOCUS	Evaluateur scientifique CTROL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Valérie LIEVRE	Evaluateur scientifique CTROL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Caroline SEMAILLE	Directrice INFHEP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Valérie RIDOUX	Evaluateur scientifique CTROL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Maeva ROBIN	Evaluateur sécurité Virale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : mentionner pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication Mentionner Oui non	Liens DPI Mentionner Oui non
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour	WO	Pour adoption		
1.2	Adoption du CR Adoption du CR de GT 19 sécurité virale N°2014-03	WO	Pour adoption		
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1	Transplantation de microbiote fécal	WO	Pour Audition	Non	
2.2	Os viro-inactivés - sélection des donneurs : RT-PCR CHIKV	JO	Pour discussion	Non	
2.3	Guideline on the adventitious agent safety of urine-derived medicinal products	WO	Pour info	Oui	
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	Octaplas LG	WO/JO	Pour discussion	Non	
3.2	ABBV-838 (AbbVie Biotherapeutics)	MR	Pour discussion	Non	
3.3	Urokinase Lymed	GB	Pour discussion	Non	
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
4.1					
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>				

Déroulement de la séance	
Nom du dossier	Transplantation de microbiote fécal
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	
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"/>

#### Sortie des experts audités listés dans le tableau

Expert audité	Motifs de l'audition
Pierre POTHIER	Centre National de Référence des virus entériques/DIJON
Tatiana GALPERINE	Expert CSST transplantation de microbiote fécale- pratique la TMF
Harry SOKOL,	Dr en médecine – hépato-gastro-entéro ; MCU-PH service de gastroenté et nutrition hôp st Antoine --> représentant pour EC Crohn- GFTF- pratique la TMF
Rui BATISTA	Expert CSST transplantation de microbiote fécale-pratique la TMF

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

#### Présentation du contexte et de la problématique

Lors du CSST Transplantation de microbiote fécal (TMF) n°4 du 9 janvier 2015, il y a eu un retour d'expérience (essais cliniques et pratique courante) sur les difficultés rencontrées pour la mise en pratique de certains tests microbiologiques.

#### Question posée

Demande d'avis sur les difficultés évoquées suite au retour d'expérience au CSST TMF n°4 ?

#### Avis majoritaires

Les experts du GTSV recommandent:

- Sur la liste actuelle des virus entériques : de la maintenir en l'état pour le moment, et de la reconsidérer à la lumière d'éventuelles données scientifiques nouvelles qui pourraient être obtenues suite au recul que les cliniciens auront peu à peu dans le cadre des essais cliniques et de la pratique courante. En effet, les experts de l'ANSM soulignent qu'ils n'ont pas d'éléments factuels qui leurs permettraient d'alléger d'emblée cette liste.
- Les marqueurs les plus pertinents pour la TMF sont les acides nucléiques dans les selles, et en particulier pour le VHE.
- D'allonger le délai à 14 jours, car les 7 jours actuels sont trop faibles pour permettre l'acheminement et les tests (en cas de présence d'inhibiteurs). Néanmoins, le Centre National de Référence des virus entériques (Dijon) travaille pour réorganiser le laboratoire pour diminuer encore les délais de rendus de résultats, et il préconise le délai le plus court possible.
- Il est aussi et surtout recommandé d'encourager fortement la congélation qui permet de tester la selle effectivement transplantée. Les experts recommandent aussi de favoriser des recherches permettant de prouver l'équivalence d'efficacité entre des selles fraîches et congelées dans plusieurs indications.

#### Avis minoritaires

Néant

#### Déroulement de la séance

#### Nom du dossier

Os viro-inactivés - sélection des donneurs : RT-PCR CHIKV

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	
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	
La société TBF Génie tissulaire a présenté un argumentaire pour justifier la non-réalisation du test de recherche de génome du virus du Chikungunya (RT-PCR CHIKV) chez les donneurs	
<b>Question posée</b>	L'argumentaire présenté par TBF Génie tissulaire est-il fondé ? -Est-ce que les procédés mis en œuvre pour les os viro-inactivés présentés peuvent permettre de justifier également de ne pas rechercher le CHIKV ?
<i>Avis majoritaires</i>	-Compte-tenu des étapes des procédés et des caractéristiques physico-chimiques du virus, la recherche du génome du virus du Chikungunya sur les donneurs peut ne pas être réalisée pour les tissus traités par les procédés Phoénix et Menisc-T.  -Le groupe de travail a statué dans le même sens pour les procédés Supercrit (Biobank) et Ostéopure (Ostéo Banque d'Auvergne) qui lui avaient été présentés également.
<i>Avis minoritaires</i>	Néant

Déroulement de la séance	
<b>Nom du dossier</b>	Guideline on the adventitious agent safety of urine-derived medicinal

	products:EMA/CHMP/BWP/126802/2012
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	
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

- Guideline on the adventitious agent safety of urine-derived medicinal products:EMA/CHMP/BWP/126802/2012

#### Présentation de la problématique

Point d'information sur l'avancement du guideline sur la sécurité virale des produits d'origine urinaire suite à sa publication sur le site web de l'EMA.

<b>Question posée</b>	Point d'information
	<b>Sujet Reporté</b>

#### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>Octaplas LG</b>
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>	
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 checked="" type="checkbox"/>
	Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
	Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>

Références documentaires
-Rapports des études de validation prion

Présentation du contexte et de la problématique	
Octapharma a déposé un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché en reconnaissance mutuelle (« Repeat use – 1st wave ») pour le médicament OctaplasLG.	
<b>Question posée</b>	-Les données de sécurité virale présentées dans le dossier sont-elles suffisantes ? -L'étape chromatographie d'affinité ajoutée au procédé de fabrication et destinée à éliminer le prion est-elle efficace ?
<i>Avis majoritaires</i>	Virus adventices : Etape solvant/détergent : les données des études de validation virale, en particulier celles réalisées pour évaluer la robustesse de cette étape sont acceptables Etape d'immuno-neutralisation : les données présentées sont insuffisantes et doivent être complétées pour pouvoir statuer sur les taux d'anticorps « neutralisants » nécessaires, en particulier pour ce qui concerne les anticorps anti-VHA. Prions : Les documents présentés sont confus et donc difficiles à évaluer. De nombreux points ont été soulevés en particulier pour ce qui concerne les études de validation de la chromatographie d'affinité (colonne « à prions »). En l'état actuel du dossier, l'amélioration de la sécurité du produit pour ce qui concerne les maladies à prions n'est pas démontrée.
<i>Avis minoritaires</i>	Néant

Déroulement de la séance	
<b>Nom du dossier</b>	<b>ABBV-838 (AbbVie Biotherapeutics)</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
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"/>		

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

<b>Références documentaires</b>	

<b>Présentation de la problématique</b>	
<p>Dans le cadre d'un essai clinique, l'entreprise AbbVie Biotherapeutics propose un dossier d'évaluation en vue de l'autorisation de l'utilisation de l'ABBV-838 dans le traitement de myélome réfractaire et récidivant dans le cadre d'un essai clinique de phase I/IIb.</p> <p>La Compagnie a versé des éléments relatifs à la sécurité virale du produit (au regard des agents conventionnels et non conventionnels).</p>	
<b>Question posée</b>	La sécurité virale du produit est-elle satisfaisante, notamment les études de validation virale ?
<i>Avis majoritaires</i>	Afin d'être en conformité avec la réglementation en vigueur, des données complémentaires seront demandées, notamment des tests de rétrovirus endogènes.
<i>Avis minoritaires</i>	Néant

<b>Déroulement de la séance</b>	
<b>Nom du dossier</b>	<b>Urokinase Lymed</b>
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	
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

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	
Nouvelle demande d'AMM pour la spécialité Urokinase (Lymed). Réponses aux questions posées par l'ansm concernant la sélection clinique des donneurs, les contrôles sur les intermédiaires de production, les études de validation virales et ESST, l'analyse de risque, la sanitisation des colonnes et la rédaction des RCP et notice.	
<b>Question posée</b>	Les réponses de la Compagnie aux questions posées par l'ANSM permettent-elles de démontrer la sécurité virale du produit ?
<i>Avis majoritaires</i>	La sélection clinique des donneurs doit être révisée. Des éléments complémentaires doivent être versés concernant les contrôles sur les intermédiaire de production. Les études de validation virales et ESST doivent être présentées et discutées plus pertinemment par le demandeur. Des analyse de risque virales et ESST ont été versées, celles-ci doivent être révisées, mieux référencées et se conformer à l'état de l'art. Les procédures de sanitisation des colonnes ne sont pas décrites assez précisément et justifiées. La rédaction des RCP et notice doit être révisée.
<i>Avis minoritaires</i>	Néant