

Numéro unique de document : GT112016043

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° 2016-04

Séance du Mardi 06 Décembre 2016 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"/>	<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"/>	<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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 BELLARD	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"/>	
Valérie LIEVRE	Evaluateur scientifique CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sylvie MORGEAUX	Evaluateur scientifique CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Maeva 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
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour	WO	Pour adoption		
1.2	Adoption du CR du GT 11 sécurité virale N°2016-04	WO	Pour adoption		
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1	Nouveau : Chapitre général sur les matières premières d'origine biologique utilisées pour la production de médicaments à base de cellules et de médicaments de thérapie génique (5.2.12)	WO	Pour information	Non	Non
2.2	Révision : Substrats cellulaires utilisés pour la production de vaccins pour usage humain (5.2.3)	WO	Pour information	Non	Non
2.3	Révision : Essai des agents étrangers dans les vaccins viraux pour usage humain (2.6.16)	SM	Pour information	Non	Non
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	Urokinase Lymed (Lymed)	FB	Pour discussion	Non	Non
3.2	Clairyg (LFB)	GB	Pour discussion	Non	Non
3.3	Cellules T autologues CD4+ et CD8+ transduites avec un vecteur lentiviral (Adaptimmune LLC)	XC/GB	Pour discussion	Non	Non
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
4.1	Enoxaparine Rovi / Crusia (Laboratorios Farmacéuticos Rovi)	GB	Pour discussion	Non	Non
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>				

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>Chapitre général sur les matières premières d'origine biologique utilisées pour la production de médicaments à base de cellules et de médicaments de thérapie génique (5.2.12) – Nouveau chapitre</b>
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	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"/>		

<b>Critères de passage</b>	
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"/>

<b>Références documentaires</b>

<b>Présentation de la problématique</b>	
<p>La dernière session de la Commission européenne de Pharmacopée, qui s'est tenue à Strasbourg les 17 et 18 novembre 2015, a vu l'adoption d'un nouveau chapitre général sur les Matières premières d'origine biologique utilisées pour la production de médicaments à base de cellules et de médicaments de thérapie génique (5.2.12). Il comprend des sections sur les exigences de qualité des matières premières utilisées pour la production des médicaments à base de cellules et des médicaments de thérapie génique pour usage humain.</p>	
<b>Question posée</b>	Point d'information

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>Substrats cellulaires utilisés pour la production de vaccins pour usage humain (5.2.3) - Révision</b>
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	Sylvie Morgeaux
Horaire de passage	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b>	<b>Si niveau 1</b>	<b>Si niveau 2</b>
					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"/>

<b>Références documentaires</b>

Présentation de la problématique	
Point sur la mise à jour du chapitre relatif aux « Substrats cellulaires utilisés pour la production de vaccins pour usage humain (5.2.3) ».	
<b>Question posée</b>	Point d'information

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>Essai des agents étrangers dans les vaccins viraux pour usage humain (2.6.16) - Révision</b>
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	Sylvie Morgeaux
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 <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"/>

<b>Références documentaires</b>

<b>Présentation de la problématique</b>	
Suite à la mise à jour des textes de l'OMS, et dans le cadre des 3Rs, ce chapitre a été révisé. Point sur cette mise à jour.	
<b>Question posée</b>	Point d'information

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>Urokinase Lymed (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	42975
Nom de l'évaluateur	Frédéric Beaulieux
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 checked="" 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>	
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 ?
<b>Avis majoritaires</b>	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 doivent être complétées par des études complémentaires de robustesse. Pour les études de validations ESST, des révisions devront être mises en oeuvre en particulier pour les aspects méthodologiques. 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. Concernant la sanitisation des colonnes, la firme devra produire des études de validation tant pour l'aspect virus conventionnels que pour le risque ESST pour répondre aux recommandations de l'EMA. La rédaction du RCP doit être révisée.
<b>Avis minoritaires</b>	Néant

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>Clairyg (LFB)</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	36825
Nom de l'évaluateur	Guillaume Belliard
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 <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

Le procédé de fabrication de ClairYg comprend notamment une étape de nanofiltration à 20 nm (Filtre planova). Dans le procédé autorisé, l'intermédiaire de production en amont du nanofiltre comporte une concentration maximale de protéine de 6kg par protéine par m2 de filtre. La compagnie propose une modification permettant d'augmenter la concentration maximale en protéine à 9kg par m2 de filtre. De nouvelles études de validation ont été versées.

<b>Question posée</b>	Les nouvelles études de validation permettent-elles d'établir la sécurité virale du produit de manière satisfaisante ?
-----------------------	--

### Avis relatif à la question posée

<i>Avis majoritaires</i>	<p>Le demandeur devra :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- compléter les études de validations par des essais à 9 kg/m2 dans les conditions de pressions considérées comme « worst case » (qui est la limite de pression basse : 0.6 bar).</li> <li>- s'engager à évaluer la robustesse pour des charges protéiques 9 kg/m2 et dans des conditions de pressions hors des limites des valeurs utilisées à l'échelle industrielle, sauf justification dûment étayée.</li> <li>- verser un dossier actualisé au regard des risques ESST conformément à la notice « CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products » (EMA/CHMP/BWP/303353/2010), qui prendra notamment en compte l'estimation des capacités de l'étape de nanofiltration à réduire l'infectiosité dans les conditions des nouvelles limites proposées des paramètres de charge protéique et de pression (selon les recommandations du chapitre 9.2.3. Manufacturing processes for plasma-derived medicinal products).</li> </ul>
<i>Avis minoritaires</i>	Néant

### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>Cellules T autologues CD4+ et CD8+ transduites avec un vecteur lentiviral (Adaptimmune LLC)</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	Xavier Chenivresse/Guillaume Belliard
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 checked="" type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

<b>Références documentaires</b>
Aucune

**Présentation de la problématique**

C'est un dossier qui concerne une approche ex vivo utilisant des lymphocytes T autologues transduits avec un vecteur lentiviral exprimant un récepteur de cellules T de haute affinité spécifique, afin de stimuler l'immunité anti-tumorale. Le produit est destiné à être injecté par voie IV chez des patients atteints de sarcome synovial. Plusieurs produits d'origine biologiques sont utilisés pour la production et la fabrication de ce médicament, dont du sérum AB provenant d'un pool de 10 donateurs.

<b>Question posée</b>	Les tests réalisés sur les dons du sérum AB sont-ils suffisants dans le cadre de cette demande ?
<b>Avis relatif à la question posée</b>	
<i>Avis majoritaires</i>	<p>Dans le cadre de la demande d'essai clinique, des questions ont été adressées au promoteur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rappel d'ordre général concernant la documentation de sécurité virale relative aux matières premières et la documentation de sécurité virale relative contrôle des banques cellulaires et vecteurs ;</li> <li>- Des questions concernant les matières premières utilisées lors de l'établissement des banques cellulaires ; le contrôle des banques cellulaires ; les matières premières utilisées lors de la production du vecteur lentiviral NY-ESO-1 TCR ; le contrôle de la production du vecteur lentiviral ; le contrôle des cellules autologue ; les matières premières utilisées lors de l'expansion des cellules T / transduction par le vecteur lentiviral (notamment le sérum humain AB) ; les matières premières utilisées lors de la formulation.</li> </ul> <p>Concernant le contrôle des dons utilisés pour le sérum humain AB, des questions ont été posées concernant la sélection biologique, clinique, les éventuelles étapes du procédé contribuant à l'élimination/inactivation virale, une analyse de risque lié aux agents infectieux, notamment les agents émergents viraux.</p>
<i>Avis minoritaires</i>	Néant.

**Déroulement de la séance**

<b>Nom du dossier</b>	<b>Enoxaparine Rovi / Crusia (Laboratorios Farmacéuticos Rovi)</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	45017
Nom de l'évaluateur	Guillaume Belliard
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>		
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"/>

<b>Références documentaires</b>
Aucune

<b>Présentation de la problématique</b>
<p>La compagnie « Laboratorios Farmacéticos Rovi, S.A. » (Espagne) a effectué une demande d'AMM par une procédure européenne décentralisée DE/H/5020-5021/001-002/DC (Allemagne rapporteur) pour la spécialité Crusia (Enoxaparine sodique). L'enoxyaparine sodique est obtenue à partir d'héparine sodique produite par la compagnie « Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Co., Ltd. » (Chine). Le contrôle d'identité de l'espèce source (porcine) et l'absence de matériel provenant d'autres espèces contaminantes potentielles est effectué par la même compagnie par une méthode de qPCR. La production d'enoxyaparine sodique à partir d'héparine sodique est effectuée par la compagnie « Laboratorios Farmacéticos Rovi, S.A. » Des études de validation d'étapes contribuant à l'élimination/inactivation d'agents adventices viraux sont versées.</p>

<b>Question posée</b>	Les études de validation virale, et validation de la méthode qPCR pour le contrôle d'identité de l'espèce source (porcine) et l'absence de matériel provenant d'autres espèces contaminantes potentielles sont-elles satisfaisantes ?
<b>Avis relatif à la question posée</b>	
<i>Avis majoritaires</i>	Les études de validation virale sont considérées comme satisfaisantes. La validation de la méthode qPCR pour le contrôle d'identité de l'espèce source (porcine) et l'absence de matériel provenant d'autres espèces contaminantes potentielles fait l'objet d'études complémentaires par le demandeur.
<i>Avis minoritaires</i>	Néant.