

Numéro unique de document : GT112018023  
Date document : 30.06.2018  
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

**GT 11 SECURITE VIRALE – N° 2018-02**  
**Séance du Jeudi 31 Mai 2018 de 14h à 18h**  
**Salle 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Vincent BERINGUE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alexis De ROUGEMONT	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Chantal FINANCE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sylvie GONZALO	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusée	
Berthe-Marie IMBERT-MARCILLE	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusée	
Syria LAPERCHE	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusée	
Alain LE FAOU	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jérôme Le GOFF	Auditionné	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusé	
Madeleine MIMIAGUE	Auditionné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Christopher PAYAN	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pierre POTHIER	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bruno POZZETTO	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Carole SCHWINTNER	Auditionné	<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"/>	
Elsa BOHER	Evaluateur clinique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Natacha CHARLIER-BRET	Evaluateur Scientifique Pharmacopée	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Xavier CHENIVESSE	Evaluateur scientifique CTROL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Laure DELIGNIVILLE	Evaluateur qualité pharmaceutique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Laurence MALEC	Evaluateur Scientifique Pharmacopée	<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"/>	
Maëva ROBIN	Evaluateur sécurité virale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Valérie RIDOUX	Evaluateur scientifique CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Caroline SEMAILLE	Directrice INFHEP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marie TRAN-LUY	Stagiaire INFHEP	<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 du GT 11 sécurité virale N°2018-01	WO	Pour adoption		
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
<b>2.1</b>	<b>TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FECAL (TMF)</b>		Pour discussion		Non
2.1.1	<b>Introduction</b> <i>Contexte : applications cliniques - enjeux</i> <i>Rappel sur l'élaboration des mesures d'encadrement sécurité virale</i>	CS WO			
2.1.2	<b>Aspects virologiques et épidémiologiques</b> <i>Epidémiologie des gastro-entérites virales</i> <i>Retours du CNR : activité de détection des virus des gastro-entérites: résultats virologiques, natures, fréquences...</i>	PP/AD			
2.1.3	<b>Auditions</b>	MaaT Pharma			
2.1.4	<b>Discussion (1ere partie)</b>				
2.1.5	<b>Etats des lieux</b> <i>Etats des lieux des Essais clinique-Fr</i> <i>Retours d'expérience : CHU</i> <i>Position EMA (avis scientifiques)</i>	MR WO/CP MR			
2.1.6	<b>Discussion (2eme partie) / points de réflexion</b>				
<b>2.2</b>	<b>SEQUENÇAGE DE NOUVELLE GENERATION/ NEXT-GENERATION SEQUENCING (NGS)</b>		Pour information		
2.2.1	Présentation du contexte scientifique (techniques existantes, utilisation actuelle, groupes de réflexion) et réglementaire	WO			
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	UCART-19, contrôle de virus d'origine bovine	GB			Non
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>				

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	La transplantation de microbiote fécal – Bilan des essais autorisés et discussion de la sélection biologique dans le cadre de l'utilisation de selles congelées
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	

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"/>		

Liste des personnes auditées :

Début de la séance : 14h / Sortie des personnes auditées après la 1ere partie vers 15h30

auditées	Nature des conflits d'intérêts / Motifs de l'audition	Traitement en séance
Madeleine Mimiague	Regulatory affairs and Quality Assurance-MaaT Pharma	Sortie <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
Carole Schwintner	Pharmaceutical Development Director-MaaT Pharma	DPI complétée avant la séance
Dr. Jérôme Le Goff	MCU-PH/ Paris Diderot University - Inserm U941 Microbiology laboratory/Saint-Louis hospital – Paris	<b>Excusé</b>

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 checked="" type="checkbox"/>

### Références documentaires

### Présentation du contexte et de la problématique

L'ANSM a publié en mars 2014 des mesures d'encadrement sur la pratique de transplantation de microbiote fécal (TMF) dans les essais cliniques dans le cadre de l'utilisation de selles fraîches. Ces mesures d'encadrement ont été actualisées en juin 2015 puis en novembre 2016. Suite à l'utilisation croissante thérapeutique de la TMF, des retours d'expériences seront présentés.

Cette 1ère séance permettra de discuter des stratégies de dépistage des virus et d'identifier des éléments critiques dans le processus dans les cas de la transplantation des selles fraîches et congelées. Ce sera aussi l'occasion d'échanger autour de ces retours d'expériences.

Au regard des nouvelles données disponibles, définir dans quelle mesure la note d'encadrement actuelle doit être

amenée éventuellement à évoluer.

<b>Question posée</b>	Identification des éléments critiques en sécurité virale dans la stratégie de dépistage des dons de selles et réflexion sur l'opportunité éventuelle d'une mise à jour des mesures d'encadrement pour de la transplantation de microbiote fécal à partir de selles fraîches ou congelées.
-----------------------	---

<b>Avis relatif à la question posée</b>	
<i>Avis majoritaires</i>	<p>A l'instar de l'ANSM, plusieurs pays ont actuellement des mesures d'encadrement transitoires pour la TMF, et travaillent à établir des mesures d'encadrement plus pérennes. Dans beaucoup de pays, toute utilisation en dehors du traitement du <i>Clostridium difficile</i> réfractaire est soumise à une demande d'autorisation d'essai clinique.</p> <p>Dans tous les cas, l'analyse bénéfique risque d'un traitement par TMF doit prendre impérativement en compte l'état immunitaire du patient. Par exemple pour les patients immunodéficients, plus de tests pourraient être nécessaires que pour les personnes immunocompétentes du fait que la personne est fragilisée par d'autres traitements comme par exemple la chimiothérapie.</p> <p>Les situations dans les essais cliniques sont assez diverses en termes de populations et d'indications ainsi que de la nature des selles (congelées versus fraîches), et il convient de mettre au point des mesures d'encadrement qui permettront de sécuriser la pratique dans tous les cas, sans freiner l'innovation, ceci dans l'intérêt des patients.</p> <p>D'autres points qui seront à prendre en considération dans la révision éventuelle des mesures d'encadrement concernent la nature des selles utilisées (fraîches ou congelées), la nature des dons (autologues ou allogéniques), le processus de préparation (éventuelle constitution de pools), les délais entre les dons et les tests, l'impact de la congélation sur l'efficacité du produit.</p> <p>La question de la constitution de coprothèques pour analyses et d'un recueil des événements post-dons est aussi posée.</p> <p>En conclusion, la pratique ayant évolué et des données ayant été accumulées tant en épidémiologie (résultats des tests au CNR) qu'en pratique courante, la question d'une éventuelle nécessité de réviser la note d'encadrement des essais cliniques a été soulevée. Il ressort des différentes interventions la décision de revoir l'ensemble de la liste (de 2016) des virus et le types de marqueurs à rechercher dans le sang et dans les selles, en pesant les avantages et inconvénients de chacun et en prenant en compte la faisabilité pratique. Ceci pourrait aussi être mis en perspective au regard de l'état immunitaire des patients à traiter.</p> <p>La modification de la note d'encadrement de l'ANSM sur la transplantation de microbiote fécal, prenant en compte toutes les nouvelles données et la diversité des conditions d'utilisation de ce type de traitement, sera par conséquent prochainement effectuée.</p>
<i>Avis minoritaires</i>	<i>Néant</i>
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b> <b>Échéance</b>

### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>SEQUENÇAGE DE NOUVELLE GENERATION/NEXT-GENERATION SEQUENCING (NGS)</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	
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"/>
<Arguments : champ texte>		
Caractère innovant du dossier		<input checked="" type="checkbox"/>
<Arguments : champ texte>		
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>
<Arguments : champ texte>		

Références documentaires

Présentation de la problématique	
Les nouvelles technologies de séquençage à haut débit sont potentiellement utilisables pour détecter des agents viraux. Les conditions, contraintes et limites actuelles liées à leur utilisation pour des tests dans le cadre de la sécurité virale des produits de santé seront examinées collégalement.	
Question posée	Pour information

Déroulement de la séance	
Nom du dossier	UCART-19, contrôle de virus d'origine bovine par NGS.
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		

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	<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

### Présentation de la problématique

Lors de la production d'UCART-19, des PBMC d'origine humaine sont cultivées en présence d'un sérum humain. Ce sérum humain est activé avec de la thrombine d'origine bovine. Le procédé de fabrication de la thrombine d'origine bovine ne comporte pas d'étape validée pour l'inactivation/élimination de virus. Le sérum humain n'est pas contrôlé pour les virus d'origine bovine

**Question posée** Les contrôles effectués par NGS sur les lots cliniques du produit UCART-19 pour des virus d'origine bovine sont-ils satisfaisants ?

### Avis relatif à la question posée

#### Avis majoritaires

UCART19 est un produit issu d'une modification de cellules lymphocytaires T de donneurs, modifiés à l'aide d'un vecteur lentiviral et par transfection permettant à ces cellules une activité anti-CD9 contre des cellules tumorales CD9+ chez des patients atteints de pathologies malignes à CD9+.

Lors de la production d'UCART19, des produits d'origine biologique sont utilisés et notamment un sérum humain AB, converti par de la thrombine d'origine bovine. La thrombine d'origine bovine utilisée lors de la conversion du sérum AB a été insuffisamment documentée (absence de contrôle de virus d'origine bovine sur le sérum AB), et le procédé de production du sérum AB n'est pas validé pour l'élimination/inactivation de virus, l'étape de chauffage du sérum AB à 56°C pendant 30 mn, n'étant pas reconnue comme suffisamment efficace pour inactiver tout virus adventice.

Le laboratoire s'est engagé à utiliser un sérum irradié pour la production de futurs lots et à mettre en place des contrôles de virus d'origine bovine sur le sérum AB utilisé (une recherche complémentaire de virus bovins par des méthodes moléculaires a été conseillée, notamment pour les virus indiqués dans la notice « Guideline on the use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products », CPMP/BWP/1793/02).

Le laboratoire a effectué des analyses par NGS de lots de produits fini.

Les résultats de l'analyse du transcriptome par méta-séquencage des lots de produit UCART19 permet de mettre en évidence l'absence de réplication de virus connus, celle-ci ne permet pas la détection de tout virus adventice. En l'espèce, la sécurisation du sérum AB utilisé, par une étape d'irradiation validée sérum irradié, ainsi que la recherche complémentaire de virus bovins par des méthodes moléculaires, ne peuvent être substitués par l'analyse du transcriptome par métagénomique. Le groupe a recommandé la mise en œuvre d'une analyse de risque, prenant en considération les virus adventices ne se répliquant pas dans les cellules transformées. Cette analyse de risque pourra prendre en considération les virus humains, notamment le parvovirus B19, VHE et VHA.

<i>Avis minoritaires</i>	<i>Néant</i>	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>