

Numéro unique de document : GT192014031  
 Date document : 03/12/2014  
 Direction : Evaluation  
 Pôle : Qualité Pharmaceutique et Biologique et Sécurité Virale et Non-Clinique  
 Personne en charge : Wahiba OUALIKENE-GONIN

**GT19 sur la sécurité virale – GT192014031**

**Séance du Jeudi 18 décembre 2014 de 14h00 à 17h30 en salle A012**

Programme de séance		
	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	
1.2	Adoption du CR du GT sécurité virale N°2014-02	
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	Workshop sur le sujet VHE et médicament dérivés du sang (MDS) (EMA 28/29 octobre 2014).	Pour information
2.2	Workshop sur la Sécurité virale et épidémiologie des PMF (EMA 18/19 novembre 2014).	Pour information
2.3	Transplantation fécale « autologue »	Pour discussion
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
3.1	Essai Clinique: Recombinant human Lysosomal Acid Lipase (rhLAL) Lipase acide lysosomale recombinante humaine	Pour discussion
3.2	NxPSL-14.008 : Dossier d'évaluation du Produit Sanguin Labile (PSL) mélange de plasma issu de sang total traité traité par amotosalen	Pour discussion
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>	
4.1	Fostimon	Pour information
4.2	Normosang 25 mg/ml – Orphan Europe	Pour discussion
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>	

## Dossier 1

<b>Nom du dossier</b>	Workshop sur le sujet VHE et médicaments dérivés du sang (MDS)
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

Un groupe de travail spécifique VHE au niveau de l'agence du médicament européenne (EMA) a organisé un workshop sur le sujet VHE et médicaments dérivés du sang (MDS). Le but de ce workshop était d'approfondir les connaissances actuelles et faire le point sur les produits médicaux dérivés du plasma, en rapport avec le VHE. Cette réflexion se traduira par la production d'un "reflection paper" sur la sécurité virale des produits dérivés du plasma, en ce qui concerne le virus de l'hépatite E (Reflection paper on viral safety of plasma-derived medicinal products with respect to hepatitis E virus. EMA/CHMP/BWP/723009/2014 Draft).

<b>Question posée</b>	Point d'information
-----------------------	---------------------

## Dossier 2

<b>Nom du dossier</b>	Workshop sur les données épidémiologiques des PMF (EMA 18/19 novembre 2014).
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

Le « Guideline on epidemiological data on blood transmissible infections » ((EMA/CHMP/BWP/548524/2008) décrit les données épidémiologiques des maladies transmissibles par le sang à présenter pour évaluation dans le cadre du dossier PMF (Plasma Master File ou Dossier spécifique) des MDS (Médicaments dérivés du sang).

Cet atelier avait pour objet de présenter les difficultés rencontrées lors de l'évaluation des dossiers des PMF et d'échanger avec les industriels suite à la publication du document de réflexion sur la révision du « guideline » sur les données épidémiologiques dans les dossiers des PMF (Concept paper on revision of Guideline on epidemiological data on blood transmissible infections (EMA/CHMP/BWP/548524/2008).

<b>Question posée</b>	Point d'information
-----------------------	---------------------

## Dossier 3

<b>Nom du dossier</b>	Transplantation fécale autologue
-----------------------	----------------------------------

Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

L'ANSM a reçu une société dans le cadre de sa politique de l'accompagnement de l'innovation.

L'objectif pour le demandeur est d'obtenir un éclairage scientifique et réglementaire concernant les orientations prises par les porteurs du projet au sujet des premières étapes du programme de développement en matière de R&D, puis du premier essai clinique visant la démonstration de sa preuve de concept.

La société a choisi de réaliser la démonstration de l'efficacité clinique de la transplantation fécale autologue dans le domaine de l'onco-hématologie. En effet, les effets indésirables liés au conditionnement des patients entraînant une utilisation massive d'antibiotiques et de médicaments de chimiothérapie, est à l'origine de dysbioses importantes.

La question concernant la sécurité virale porte sur la possibilité d'alléger la liste des contrôles à réaliser pour garantir la sécurité dans le contexte d'essais cliniques autologues par rapport aux recommandations publiées par l'ANSM en mars 2014.

Dans le contexte de la transplantation fécale en général, un article de veille est communiqué pour information et discussion : *Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer, Molecular Systems Biology , Volume 10, Issue 11, November 2014.*

<b>Question posée</b>	La liste des Agents infectieux à dépister chez les donneurs peut-elle être allégée dans le contexte d'essais cliniques « autologues » ?
-----------------------	---

## Dossier 4

<b>Nom du dossier</b>	Essai Clinique: Recombinant human Lysosomal Acid Lipase (rhLAL) Lipase acide lysosomale recombinante humaine
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

Le titre de l'essai est "An open-label, multicenter, dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SBC-102 in children with growth failure due to lysosomal acid lipase deficiency (protocol LAL-CL03)."

Il s'agit d'un médicament dont le principe actif est une enzyme extraite de blanc d'œufs issus de poules transgéniques qui expriment le gène de la lipase acide lysosomale humaine (rHLAL). Un excipient d'origine biologique, l'albumine humaine, intervient dans la formulation du produit fini.

Ce médicament a le statut de médicament orphelin.

Nous avons une notification par le promoteur de l'essai concernant la contamination par MDV de poules impliquées dans la production de sebelipase alpha. Des poules pondeuses transgéniques dont les œufs sont utilisés pour la production du médicament ont été exposées récemment au virus MDV2 de la maladie de Marek (alpha herpes virus). Il s'agit d'une souche avirulente, non pathogène, qui est couramment utilisée comme vaccin contre le MDV1 qui est la souche pathogène de cette maladie. Le virus MDV2 a été identifié par PCR. Aucun MDV1 n'a été trouvé. La firme présente une analyse liée à cette contamination (document joint), et conclut à l'absence de risque.

<b>Question posée</b>	L'analyse de risque concernant la contamination par MDV2 de poules pondeuses impliquées dans la production de sebelipase fournie par le promoteur est-elle satisfaisante ?
-----------------------	--

**Dossier 5**

<b>Nom du dossier</b>	NxPSL-14.008 : Dossier d'évaluation du Produit Sanguin Labile (PSL) mélange de plasma issu de sang total traité traité par amotosalen
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

**Présentation de la problématique**

Il s'agit d'une demande d'avis scientifique au sujet de l'évaluation d'un mélange de plasma issu de sang total, traité par amotosalen (procédé Intercept) et congelé entre 18 et 20 heures après prélèvement.

Seul le plasma issu d'aphérèse est actuellement inscrits sur la liste des PSL.

Le kit de traitement du plasma (INT31) est actuellement utilisé pour le plasma issu d'aphérèse dans les conditions d'utilisation suivantes (volume de plasma entre 385 et 650 mL).

Cinq plasmas de même groupe ABO, issus de sang total après une nuit passée à  $21 \pm 3$  °C avant séparation, seront mélangés à l'aide du dispositif Plasmix (Grifols) ou de tout autre dispositif actuellement utilisé en routine à l'EFS pour réaliser le mélange de plasmas.

Ce mélange sera ensuite transféré dans deux kits (INT31) permettant le traitement Intercept de 650 mL de mélange de plasma au maximum dans chaque kit (ajout d'amotosalen, illumination UV 3J/cm<sup>2</sup> et adsorption). Le procédé permet d'aboutir pour chaque kit à 3 plasmas frais congelés traités pour atténuation d'agents pathogènes par amotosalen.

Une réunion pour avis scientifique s'est tenue le 10 avril 2013 à l'ANSM, l'agence a demandé les éléments suivants : « Un argumentaire devra être fourni au sujet de la balance bénéfice-risque de la pratique consistant à utiliser un mélange de 5 plasmas issus de donneurs différents pour la préparation des unités de plasma issu de sang total traité par amotosalen, alors que les unités de plasma issu d'aphérèse traitées par amotosalen sont préparées à partir d'un seul don. »

<b>Question posée</b>	Est-ce que la modification proposée a un impact négatif sur la sécurité virale du produit?
-----------------------	--

**Dossier 6**

<b>Nom du dossier</b>	Fostimon (FR/H/0282/01-06/II/19)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

**Présentation de la problématique**

Les laboratoires Génévrier proposent une modification de leur procédé de production de leur spécialité Fostimon (Urofollitropine) dans le cadre d'une procédure européenne, France rapporteur (FR/H/0282/01-06/II/19). Les modifications de ce procédé de fabrication n'impactent pas directement des étapes revendiquées comme étant susceptibles d'éliminer ou d'inactiver les virus mais indirectement : des étapes de purification ont été modifiées en amont de la nanofiltration.

Les questions posées par l'ANSM concernant les aspects de sécurité virale sont les suivantes :

- The Applicant should provide convincing arguments that the modifications of the intermediate submitted to the nanofiltration have no impact whatsoever on the viral safety efficacy. Alternatively, this issue can be solved by a specific viral safety study for this new process.

- Viral safety of the sanitization and the potentiel re-use of resins should be addressed. In case of re-use, the results of corresponding viral safety study should be provided. Unless, otherwise justified.

- The impact of these changes regarding TSE aspects should also be discussed and updated according to the "CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products" EMA/CHMP/BWP/303353/2010." (Guideline en document attaché "WC500108071" cf chapitre 9.3 Urine-derived medicinal products

Les réponses à ces questions ont été évaluées par des experts du GT sécurité virale

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

## Dossier 7

Nom du dossier	Normosang 25 mg/ml – Orphan Europe
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

Normosang 25mg/ml, est un médicament dérivé sang commercialisé par Orphan Europe. Lors de la mise à jour annuelle du dossier « PMF » de cette spécialité, les critères de sélection des dons de sang utilisés comme matières premières dans le procédé de fabrication ont été modifiés, en particulier pour ce qui concerne la recherche des marqueurs de l'infection par le virus de l'hépatite A et le parvovirus B19.

Question posée	La marge de sécurité reste-t-elle suffisante ?
----------------	--