

Numéro unique de document : GT192016011  
Date document : 04.01.2016  
Direction : Evaluation  
Pôle : Qualité Pharmaceutique et Biologique et Sécurité Virale et Non-Clinique  
Personne en charge : Wahiba OUALIKENE-GONIN

## GT 19 SECURITE VIRALE – N° 2016-01

Séance du Lundi 11 janvier 2016 de 14h à 18h Salle 1

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 de GT 19 sécurité virale N°2015-04	
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products: EMA/CHMP/BWP/303353/2010	Pour information
2.2	Inactivation du virus Zika par le procédé intercept ( <i>Aubry et al, transfusion, 2015 Aug 18</i> )	Pour discussion
2.3	Transmission of human immunodeficiency virus Type-1 by fresh-frozen plasma treated with methylene blue and light ( <i>Alvarez et al, Transfusion, Nov 2015, Early View</i> )	Pour information
2.4	Tests de diagnostic VHC- article dépistage ( <i>I.Setefas et al, PLOS ONE   DOI:10.1371/journal.pone.0140900 October 26, 2015</i> )	Pour discussion
2.5	Tissus viro-inactivés - sélection des donneurs : RT-PCR WNV et Dengue	Pour discussion
2.6	Procédé de fabrication des MDS : études de validation virale VHE ( <i>Maria R. Farcet et al, Transfusion 2015</i> )	Pour information
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
3.1	Wilfactin : validation virale VHE de l'étape de la nanofiltration 35 nm	Pour discussion
3.2	Alfalastin : validation virale VHE de l'étape de pasteurisation	Pour discussion
3.3	Vialebex: validation virale VHE de l'étape de pasteurisation	Pour discussion
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>	
4.1	ENZEPI (enzymes pancréatiques) – Aptalis PHarma France Rapporteur/Allemagne co-rapporteur	Pour discussion
4.2	RECOVELLE: Follitropin delta : Recombinant human follicle-stimulating hormone :France Rapporteur/UK co-rapporteur	Pour discussion
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>	

## Dossier 1

	Nom du dossier	CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products: EMA/CHMP/BWP/303353/2010
	Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

Mise à jour du CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products. EMA/CHMP/BWP/303353/2010

**Question posée** -Pour information

## Dossier 2

	Nom du dossier	Inactivation du virus Zika par le procédé intercept (Aubry et al, transfusion, 2015 Aug 18)
	Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique :

Les Antilles sont actuellement touchées par l'émergence du virus Zika. Aussi, la question se pose de savoir si le procédé de traitement des concentrés de plaquettes par l'amotosalen inactive ce dernier.

Une épidémie de grande ampleur est survenue en 2013-2014 avec le même lignage de souche que celle qui circule actuellement aux Antilles. Une équipe de Polynésie Française a testé le procédé amotosalen pour le plasma sur ce virus et il semble efficace (article joint). Toutefois, elle ne l'a pas fait pour les plaquettes.

**Question posée** -Peut-on considérer que le procédé intercept - plaquettes est efficace pour le virus Zika ?  
-Les virus validés pour le procédé plaquettes peuvent-ils servir de virus modèles au Zika ?

## Dossier 3

	Nom du dossier	Transmission of human immunodeficiency virus Type-1 by fresh-frozen plasma treated with methylene blue and light (Alvarez et al, Transfusion, Nov 2015, Early View)
	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'article de Alvarez et al (Transfusion, Nov 2015, Early View) signale un cas de transmission du VIH par utilisation d'un concentré plaquettaire et d'un plasma frais congelé traité au bleu de méthylène (procédé photonique Macopharma : MB-FFP). Le don date de 2005, provenant d'une personne dans la période fenêtre, qui avait une charge virale de 135 copies /mL (déterminée lors du lookback sur sérothèque). Un autre produit a été préparé à partir de ce don : un concentré de globules rouges : le receveur n'a pas été contaminé.

Tentatives d'explication de l'inefficacité du traitement avancées par les auteurs peuvent être liées aux :

► Procédé mal appliqué

► Problème d'efficacité du procédé

**Question posée** -Pour information

## Dossier 4

Nom du dossier	Tests de diagnostic HCV
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'article présente un procédé de concentration du virus VHC qui permettrait de diminuer le nombre de faux-négatif par RT-PCR (Cobas AmpliCor).

#### Question posée

- Quelle est l'efficacité du procédé de concentration ?
- Quelle est sa faisabilité et son utilité éventuelle en pratique courante dans le cadre des PSL, MDS, et des greffes, pour améliorer la SV de ces produits au regard du VHC ?

## Dossier 5

Nom du dossier	Tissus viro-inactivés - sélection des donneurs : RT-PCR WNV et Dengue
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

La société TBF Génie tissulaire a présenté un argumentaire pour justifier la non-réalisation du test de recherche de génome des virus West Nile et Dengue chez les donneurs.

#### Question posée

- 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 les virus West Nile et de la Dengue ?

## Dossier 6

Nom du dossier	Procédé de fabrication des MDS : études de validation virale VHE
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'article présente les résultats des études de validation virale spécifiques avec le virus VHE de certaines étapes incluses dans les procédés de fabrication des produits suivants : FVIII, immunoglobuline, albumine, FEIBA. D'après les auteurs, une réduction substantielle du virus VHE a été démontrée pour les étapes validées et couramment incluses dans les procédés de fabrication des produits dérivés du plasma, similaire à celle précédemment démontrée pour HAV.

#### Question posée

- Pour information

## Dossier 7

Nom du dossier	Wilfactin
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 LFB a réalisé des études de validation sur l'étape de **nanofiltration 35 nm** du procédé de fabrication de **Wilfactin**. Le virus utilisé dans cette étude provient de plasma humain à l'origine et a été amplifié sur cellules HepG2, ce qui a permis aussi de le titrer.

**Question posée** -Quel est le facteur de réduction à prendre en compte ?

### Dossier 8

Nom du dossier	Alfalastin
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 LFB a réalisé des études de validation sur l'étape de **pasteurisation** du procédé de fabrication de **Alfalastin**. Le virus utilisé dans cette étude provient de plasma humain à l'origine et a été amplifié sur cellules HepG2, ce qui a permis aussi de le titrer.

**Question posée** -Quel est le facteur de réduction à prendre en compte ?

### Dossier 9

Nom du dossier	Vialebex
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 LFB a réalisé des études de validation sur l'étape de **pasteurisation** du procédé de fabrication de **Vialebex**. Le virus utilisé dans cette étude provient de plasma humain à l'origine et a été amplifié sur cellules HepG2, ce qui a permis aussi de le titrer.

**Question posée** -Quel est le facteur de réduction à prendre en compte ?

### Dossier 10

Nom du dossier	ENZEPI (enzymes pancréatiques) – Aptalis PHarma France Rapporteur/Allemagne co-rapporteur
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

#### Présentation de la problématique

L'ANSM est en charge de l'évaluation d'une demande d'AMM en procédure centralisée pour la spécialité ENZEPI dans le traitement des insuffisances pancréatiques externes secondaires à la mucoviscidose ou à d'autres situations

(pancréatite, pancréatectomie, cancer du pancréas) chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant et l'adulte. L'Allemagne est co-rapporteur.

ENZEPI est constitué d'enzymes pancréatiques (lipases, protéases et amylases) sous forme de gélules de 40 000, 25 000, 10 000 et 5 000 UI.

Une question majeure en sécurité virale a été soulevée lors du 1<sup>er</sup> tour. Il a été demandé à la firme d'améliorer la sécurité virale au regard des petits virus nus résistants. La compagnie a introduit dans son procédé de fabrication une nouvelle étape pour contribuer à la sécurité virale. Cette étape a fait l'objet d'études de validation virale.

**Question posée**

-Les études de validation virale de l'étape qui a été ajoutée dans le procédé de fabrication spécifiquement pour améliorer la sécurité virale ont-elles été réalisées selon le guideline en vigueur ?

-Les facteurs de réductions sont-ils satisfaisants ?

**Dossier 11**

Nom du dossier	Recovelle:Follitropin delta : Recombinant human follicle stimulating hormone France rapporteur
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

**Présentation de la problématique**

Recovelle est une solution concentrée de follitropine delta destinée à une utilisation sous-cutanée. C'est une hormone folliculostimulante recombinante purifiée produite à partir d'une lignée cellulaire d'origine rétinienne fœtale humaine ( PER.C6® ).

L'indication proposée est l'hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) telles que la fécondation *in vitro* (FIV)

Les tests virologiques sont réalisés sur les banques cellulaires et la récolte brute. Trois étapes du procédé de fabrication ont fait l'objet d'études de validation virale.

**Question posée**

Les éléments relatifs à la sécurité virale du produit sont-ils satisfaisants ?