

Direction de l'Évaluation des Médicaments et des Produits Biologiques  
Département de l'Évaluation des Produits Biologiques  
Unité des Produits Biologiques à Effet Thérapeutique

## Compte-rendu de la Commission de Thérapie Génique et Cellulaire

Réunion du 31 mai 2011

### Sommaire :

Feuille d'émargement.....	2
Quorum.....	3
Gestion des conflits d'intérêts.....	3
I) Approbation du compte rendu de la commission précédente.....	3
II) Dossiers.....	3
III) Questions diverses ou points d'actualité.....	10

# Feuille d'émargement

Etaient présents :

## Présidence

M. Jean-Louis PRUGNAUD (président)

## Membres

### Personnalités scientifiques

#### *Titulaires*

Mme Christine DOSQUET  
M. Dominique HEYMANN  
M. Jérôme LARGHERO  
Mme Florence SABATIER  
Mme Anne FIALAIRE-LEGENDRE (EFS)  
M. Jean-Jacques LATAILLADE (Défense)

#### *Suppléants*

Mme Marie-Jeanne RICHARD  
  
M. Marcel JOUSSEMET (vice-président)  
M. Boris CALMELS (vice-président)

### Représentants les associations d'usagers du système de santé

#### *Titulaires*

#### *Suppléants*

### Membres de droit

Mme Sophie LUCAS (Afssaps)

### Liste des personnes invitées

Mme Marie-Rose MARESCOT (Afssaps, DIE, inspecteur produits issus du corps humain)  
Mme Béatrice PANTERNE (Afssaps, DLC, responsable contrôle des cellules)

### Evaluateurs internes et secrétariat

Mme Marie-Thérèse DUFFOUR  
Mr Nicolas FERRY  
Mme Sandrine JACOB  
Mme Stéphanie JAMBON

## Etaient absents :

M. Bernard DAZEY

Mme Brigitte DRENO

M. Jean-Pierre MAROLLEAU

M. Bruno VARET

M. Jean-François MALATERRE (AFM)

Mme Catherine FAUCHER (ABM)

Mme Michèle PERRIN (DGOS)

M. Didier SAMUEL (président CNBV)

Mme Béatrice WILLAERT (DGS)

Mme Françoise NOROL

Mme Odile DAMOUR

M. Sylvain OLIVERO

M. Stéphane MADDENS

M. Jean-Roch FABREGUETTES

M. Noël MILPIED

M. Philippe BOURIN (EFS)

M. Christophe MARTINAUD (Défense)

Mme Marianne RIVIERE (association Lupus)

M. Philippe FOURCHTEIN (ABM)

## Quorum

Après vérification du quorum, le Président ouvre la séance.

## Gestion des conflits d'intérêts

Les conflits d'intérêts sont évalués lors de chaque dossier présenté.

## I) Approbation du compte rendu de la commission précédente

Le compte-rendu de la commission n°34 en date du 3 mai 2011 est approuvé dans son ensemble, à la majorité des membres présents. Un membre s'abstient car il n'a pas participé à la réunion du 3 mai 2011.

## II) Dossiers

### Questions générales

#### 1- Point d'étape des autorisations délivrées par demandeur

Une liste des produits autorisés par centre demandeur a été distribuée aux membres en séance. A ce jour, 73 produits ont été autorisés, 28 ont reçu une demande d'informations complémentaires.

#### 2- Référentiel d'évaluation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) d'origine médullaire autologues

Un dossier de demande d'autorisation de CSH de moelle autologues a été reçu en avril 2011 et mis à l'ordre du jour de cette commission. Les autres dossiers pour ce type de cellules ont été soumis entre 2007 et 2009. Les membres de la Commission ont considéré qu'il était préférable que ces dossiers soient actualisés avant d'être expertisés, car il est probable que des modifications de procédé soient intervenues depuis le

dépôt des dossiers. Les demandeurs seront donc contactés pour confirmer que leur demande d'autorisation de CSH médullaires autologues est toujours justifiée et, si oui, il leur sera demandé d'actualiser leur dossier. Par ailleurs, l'autorisation « produit » étant nécessaire au même titre que l'autorisation d'activités, il est rappelé que les unités de thérapie cellulaire qui préparent des CSH médullaires autologues doivent déposer un dossier de demande d'autorisation pour cette préparation de thérapie cellulaire, même si les autogreffes de CSH d'origine médullaire sont peu utilisées en reconstitution hématopoïétique et que peu de préparations sont réalisées.

D'autre part, l'utilisation de CSH médullaires autologues en orthopédie a été évoquée (précision : les dossiers déjà déposés ne revendiquent pas cette indication). L'Afssaps a précisé que dans cette indication les cellules ne sont pas utilisées pour leur fonction essentielle de reconstitution hématopoïétique et que ces produits pourraient donc répondre à la définition de médicament de thérapie innovante du règlement européen n° 1394/2007. Le cadre réglementaire pour ces produits étant en cours de mise en place, ceci sera clarifié ultérieurement par l'Afssaps.

## 2-1 Points critiques

(Voir synthèse dans le tableau 1 annexé au présent compte-rendu)

L'ensemble des points suivants s'appliquera pour les dossiers de demande d'autorisation de préparations de CSH médullaires autologues cryoconservées.

- Description du procédé
  - o Filtration : cette étape doit être systématique. Il est donc nécessaire de s'assurer qu'elle est réalisée et l'absence d'information sur cette étape constitue un point critique.  
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une question suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**
  - o Concentration : cette étape est réalisée ou non en fonction du volume du prélèvement.
  - o Désérythrocytation : cette opération peut être réalisée mais n'est pas obligatoire.
  - o Congélation / Décongélantion : ces étapes doivent être décrites.  
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une question suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**
- Validation du procédé
  - o Des données de validation du procédé ou des données de suivi sur un certain nombre de préparations doivent être fournies et leur absence constitue un point critique, comme pour les autres types de CSH. Des données issues de préparations de CSH médullaires allogéniques peuvent être utilisées pour les étapes en amont de la congélation.  
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une question suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**
  - o Des données de décongélantion de quelques préparations de CSH médullaires doivent être fournies. Des résultats de décongélantion de CSH périphériques peuvent être utilisés comme données supportives mais ne peuvent suffire à eux seuls, car la contamination en granuleux est différente.  
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une question suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**
- Contrôles du produit fini et du greffon
  - o CNT : il n'est pas possible de fixer de spécification, cette valeur étant trop variable du fait de la contamination en granuleux. Le nombre de CNT/kg doit néanmoins être déterminé.  
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une remarque non suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**
  - o CD34 : le nombre de CD34+/kg doit être connu avant libération et est un critère libératoire car il sert à définir la dose (la valeur minimum est généralement  $\geq 1.10^6$ /kg).  
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une remarque non suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**
  - o CFU-GM (Colony Forming Unit-Granulocyte Macrophage) : leur nombre doit être déterminé, généralement avant congélation (la valeur minimum est généralement  $\geq 1.10^4$ /kg).  
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une remarque non suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**
  - o Viabilité : la viabilité du produit frais et du produit décongélantion doit être déterminée (les valeurs attendues sont généralement  $\geq 80\%$  avant congélation et  $\geq 50\%$  de cellules CD34 viables après décongélantion).

→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une remarque non suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**

- Stabilité du greffon  
Les données de CSH périphériques autologues peuvent être utilisées pour documenter la stabilité du produit après décongélation.
- Conditions de stockage / transport  
Les conditions après décongélation sont généralement de 4 heures à 18-24°C.

## **2-2 Indications thérapeutiques**

Les indications sont les mêmes que pour les CSH issues du sang périphérique autologues cryoconservées, les CSH d'origine médullaire autologues étant utilisées en cas d'échec de mobilisation dans le sang périphérique ou dans le cas de petits patients. Le même libellé a donc été validé par l'ensemble des membres présents :

« **Reconstitution hématopoïétique après traitement myéloablatif ou chimiothérapie séquentielle** »

## **Examen des dossiers**

### **Dossier PPC61**

#### **Réponse sursis à statuer**

**Produit :** CSH issues du sang périphérique autologues cryoconservées

Aucune situation de conflit d'intérêt important susceptible de faire obstacle à la participation des membres de la commission aux débats et à la délibération n'a été identifiée, ni déclarée sur ce dossier.

#### **Points délibératifs**

Les réponses ne permettent pas de s'assurer de la maîtrise du procédé, compte tenu du nombre élevé de préparations contenant moins de  $2 \cdot 10^6$  cellules CD34+/kg (8/23 soit 35%), du rendement médian en cellules CD34+ viables après décongélation plus faible que ce qui est habituellement observé (55%) et de la discordance entre le nombre médian de CD34+ injectées et la durée médiane de sortie d'aplasie (11 jours). De plus, aucun commentaire explicatif n'accompagne les données.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC61 par 7 voix pour, 1 voix contre et 1 abstention.

#### **Points d'information**

Pour prendre connaissance des méthodes et référentiels d'évaluation de ce dossier, se référer aux recommandations émises par la Commission publiées dans le compte rendu de la séance n°24 du 27 avril 2010 (disponible sur le site internet de l'Afssaps).

Suite à l'avis défavorable de la Commission, une note sera rédigée pour le Directeur Général afin d'éclairer sa décision sur ce dossier mais également de lui proposer des mesures d'accompagnement à mettre en œuvre.

### **Dossier PPC47**

#### **Réponse sursis à statuer**

**Demandeur :** CHU de Clermont-Ferrand

**Produit :** CSH issues du sang périphérique autologues cryoconservées

Aucune situation de conflit d'intérêt important susceptible de faire obstacle à la participation des membres de la commission aux débats et à la délibération n'a été identifiée, ni déclarée sur ce dossier.

## Points délibératifs

Les réponses apportées aux questions suspensives sont satisfaisantes. En effet, un nouveau dossier décrivant uniquement le procédé de préparation des CSH issues du sang périphérique autologues cryoconservées a été joint aux réponses. Il comporte un logigramme décisionnel. Les procédés de cryoconservation et les données de validation sont fournis.

Les réponses aux questions non suspensives sont globalement satisfaisantes, certaines devront être précisées.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC47 à l'unanimité des membres présents.

## Points d'information

Pour prendre connaissance des méthodes et référentiels d'évaluation de ce dossier, se référer aux recommandations émises par la Commission publiées dans le compte rendu de la séance n°24 du 27 avril 2010 (disponible sur le site internet de l'Afssaps).

## Dossier PPC99

### Réponse sursis à statuer

**Demandeur :** EFS Aquitaine Limousin, site de Bordeaux

**Produit :** CSH de moelle osseuse allogéniques

Madame Fialaire-Legendre (Réfèrent Tissus/Cellules à la Direction Médicale de l'EFS Siège et personne responsable intérimaire Tissus/Cellules) et Madame Richard (Responsable de l'Unité Mixte de Thérapie Cellulaire et Tissulaire de l'EFS Rhône Alpes - site de Saint Ismier) présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC99 au motif qu'elles travaillent à l'EFS. Elles ont quitté la séance lors du traitement de ce dossier et n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

## Points délibératifs

Les réponses apportées aux questions suspensives sont satisfaisantes. En effet, une filtration est réalisée systématiquement et les contrôles ont été précisés.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC99 à l'unanimité des membres présents.

## Points d'information

Pour prendre connaissance des méthodes et référentiels d'évaluation de ce dossier, se référer aux recommandations émises par la Commission publiées dans le compte rendu de la séance n°27 du 14 septembre 2010 (disponible sur le site internet de l'Afssaps).

## Dossier PPC109

### Réponse sursis à statuer

**Demandeur :** EFS Pyrénées-Méditerranée, site de Toulouse

**Produit :** CSH de moelle osseuse allogéniques

Madame Fialaire-Legendre (Réfèrent Tissus/Cellules à la Direction Médicale de l'EFS Siège et personne responsable intérimaire Tissus/Cellules) et Madame Richard (Responsable de l'Unité Mixte de Thérapie Cellulaire et Tissulaire de l'EFS Rhône Alpes - site de Saint Ismier) présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC109 au motif qu'elles travaillent à l'EFS. Elles ont quitté la séance lors du traitement de ce dossier et n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

## Points délibératifs

Les réponses apportées aux questions suspensives sont satisfaisantes. Un contrôle à réception a été mis en place depuis 2010 et les données de validation sont présentées.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC109 à l'unanimité des membres présents.

## Points d'information

Pour prendre connaissance des méthodes et référentiels d'évaluation de ce dossier, se référer aux recommandations émises par la Commission publiées dans le compte rendu de la séance n°27 du 14 septembre 2010 (disponible sur le site internet de l'Afssaps).

## Dossier PPC125

### Réponse sursis à statuer

**Demandeur :** EFS Pays de Loire, site d'Angers

**Produit :** CSH de sang placentaire allogéniques intrafamiliales

Madame Fialaire-Legendre (Réfèrent Tissus/Cellules à la Direction Médicale de l'EFS Siège et personne responsable intérimaire Tissus/Cellules) et Madame Richard (Responsable de l'Unité Mixte de Thérapie Cellulaire et Tissulaire de l'EFS Rhône Alpes - site de Saint Ismier) présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC125 au motif qu'elles travaillent à l'EFS. Elles ont quitté la séance lors du traitement de ce dossier et n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

### Points délibératifs

Les réponses apportées aux questions suspensives, concernant le procédé de décongélation et les spécifications, sont satisfaisantes.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC125 à l'unanimité des membres présents.

## Points d'information

Pour prendre connaissance des méthodes et référentiels d'évaluation de ce dossier, se référer aux recommandations émises par la Commission publiées dans le compte rendu de la séance n°32 du 8 mars 2011.

## Dossier PPC126

### Réponse sursis à statuer

**Demandeur :** EFS Pays de Loire, site de Nantes

**Produit :** CSH de sang placentaire allogéniques intrafamiliales

Madame Fialaire-Legendre (Réfèrent Tissus/Cellules à la Direction Médicale de l'EFS Siège et personne responsable intérimaire Tissus/Cellules) et Madame Richard (Responsable de l'Unité Mixte de Thérapie Cellulaire et Tissulaire de l'EFS Rhône Alpes - site de Saint Ismier) présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC126 au motif qu'elles travaillent à l'EFS. Elles ont quitté la séance lors du traitement de ce dossier et n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

### Points délibératifs

Les réponses apportées aux questions suspensives, concernant la durée de conservation entre le prélèvement et la congélation, le procédé de décongélation et les spécifications, sont satisfaisantes.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC126 à l'unanimité des membres présents.

## Points d'information

Pour prendre connaissance des méthodes et référentiels d'évaluation de ce dossier, se référer aux recommandations émises par la Commission publiées dans le compte rendu de la séance n°32 du 8 mars 2011.

## **Dossier PPC138**

### **Nouvelle demande**

**Demandeur :** EFS Alpes Méditerranée, site de Saint-Laurent du Var

**Produit :** CSH de moelle osseuse autologues cryoconservées

Madame Fialaire-Legendre (Réfèrent Tissus/Cellules à la Direction Médicale de l'EFS Siège et personne responsable intérimaire Tissus/Cellules) et Madame Richard (Responsable de l'Unité Mixte de Thérapie Cellulaire et Tissulaire de l'EFS Rhône Alpes - site de Saint Ismier) présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC138 au motif qu'elles travaillent à l'EFS. Elles ont quitté la séance lors du traitement de ce dossier et n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

### **Points délibératifs**

La documentation fournie permet de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CSH de moelle osseuse autologues. En effet, le procédé est bien décrit ; les contrôles et les spécifications sont indiqués.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC138 à l'unanimité des membres présents.

### **Points d'information**

Pour prendre connaissance des méthodes et référentiels d'évaluation de ce dossier, se référer aux recommandations émises par la Commission publiées dans le présent compte rendu (chapitre II) 2-).

## **Dossier PPC137**

### **Nouvelle demande**

**Demandeur :** EFS Alpes Méditerranée, site de Saint-Laurent du Var

**Produit :** CMN issues du sang périphérique allogéniques

Madame Fialaire-Legendre (Réfèrent Tissus/Cellules à la Direction Médicale de l'EFS Siège et personne responsable intérimaire Tissus/Cellules) et Madame Richard (Responsable de l'Unité Mixte de Thérapie Cellulaire et Tissulaire de l'EFS Rhône Alpes - site de Saint Ismier) présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC137 au motif qu'elles travaillent à l'EFS. Elles ont quitté la séance lors du traitement de ce dossier et n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

### **Points délibératifs**

La documentation fournie permet de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des cellules mononucléées (CMN) issues du sang périphérique allogéniques. En effet, le procédé est bien décrit ; les contrôles et les spécifications sont indiqués.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC137 à l'unanimité des membres présents.

### **Points d'information**

Pour prendre connaissance des méthodes et référentiels d'évaluation de ce dossier, se référer aux recommandations émises par la Commission publiées dans le compte rendu de la séance n°33 du 7 avril 2011.

## **Dossier PPC139**

### **Nouvelle demande**

**Demandeur :** EFS Alpes Méditerranée, site de Saint-Laurent du Var

**Produit :** CSH de sang placentaire allogéniques intrafamiliales



Madame Fialaire-Legendre (Réfèrent Tissus/Cellules à la Direction Médicale de l'EFS Siège et personne responsable intérimaire Tissus/Cellules) et Madame Richard (Responsable de l'Unité Mixte de Thérapie Cellulaire et Tissulaire de l'EFS Rhône Alpes - site de Saint Ismier) présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC139 au motif qu'elles travaillent à l'EFS. Elles ont quitté la séance lors du traitement de ce dossier et n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

### **Points délibératifs**

La documentation fournie permet de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CSH de sang placentaire allogéniques intrafamiliales. En effet, le procédé est bien décrit ; les contrôles et les spécifications sont indiqués.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC139 à l'unanimité des membres présents.

### **Points d'information**

Pour prendre connaissance des méthodes et référentiels d'évaluation de ce dossier, se référer aux recommandations émises par la Commission publiées dans le compte rendu de la séance n°32 du 8 mars 2011.

## **Dossier PPC140**

### **Nouvelle demande**

**Produit :** CSH de sang placentaire allogéniques non apparentées

Deux membres de la commission présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC140 au motif qu'ils ont un lien avec le demandeur. Ces deux membres ont donc quitté la séance lors du traitement de ce dossier et n'ont participé ni au débat, ni au vote.

### **Points délibératifs**

La documentation fournie ne permet pas de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CSH de sang placentaire allogéniques non apparentées ayant subi une cryoconservation. En effet, même si le procédé est bien décrit et que des données de validation sont présentées, celles-ci sont incomplètes puisque le dossier ne comporte pas de données de validation de l'étape de décongélation/lavage avec le procédé utilisé actuellement, ni de données validant le procédé de préparation des unités de sang placentaire non miniaturisées. De plus, les contrôles et spécifications du produit décongelé prêt à être administré ne sont pas présentés.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC140 à l'unanimité des membres présents.

### **Points d'information**

Pour prendre connaissance des méthodes et référentiels d'évaluation de ce dossier, se référer aux recommandations émises par la Commission publiées dans le compte rendu de la séance n°30 du 7 décembre 2010 (disponible sur le site internet de l'Afssaps).

### **III) Questions diverses ou points d'actualité**

#### **Présentation de Mme Anne Fialaire-Legendre**

Mme Fialaire-Legendre remplace Mme Desbois-Perrin comme membre titulaire de la Commission de thérapie génique et cellulaire nommée sur proposition du Président de l'EFS (arrêté du 29 avril 2011). Mme Fialaire-Legendre est référent Tissus/Cellules à la Direction Médicale et personne responsable intérimaire Tissus/Cellules à l'EFS Siège.

## Tableau 1 : POINTS CRITIQUES CSH D'ORIGINE MEDULLAIRE AUTOLOGUES

ELEMENTS DU DOSSIER	POINTS A DISCUTER	POINT CRITIQUE*		REMARQUE NON SUSPENSIVE		COMMENTAIRES
		OUI	NON	OUI	NON	
Description du procédé	Filtration : étape systématique à réaliser en amont ?	X				La filtration doit être systématique
	Concentration		X		X	
	Désérythrocytation		X		X	
	Congélation (non indiquée ou conditions non précisées) Décongélation (non indiquée ou conditions non précisées)	X X				
Possibilité d'utiliser des greffons non lavés			X	X		Remarque non suspensive en cas d'absence d'informations sur l'utilisation de greffons décongelés non lavés
Développement/validation du procédé	Validation des différentes étapes ou données de suivi suffisantes	X				Validation des différentes étapes ou données de suivi globales
	Données sur CSHP autologues pour décongélation acceptables ou non ?	X				Les données de CSHP peuvent être utilisées pour étayer la validation mais des données sur quelques préparations de moelle sont indispensables
Contrôles du produit fini et du greffon	Spécification sur le nombre des CNT/kg ( $2.10^8$ /kg?) avant congélation / après décongélation		X	X		Le nombre de CNT/kg doit être déterminé. Pas de spécification
	Spécification sur le nombre de CD34/kg avant congélation / après décongélation		X	X		Le nombre de CD34+/kg doit être connu avant libération (valeur minimale généralement $\geq 1.10^6$ /kg)
	Spécification sur le nombre de CFU-GM/kg avant congélation / après décongélation		X	X		Le nombre de CFU-GM/kg doit être déterminé (valeur minimale généralement $\geq 1.10^4$ /kg)
	Spécification sur la viabilité avant congélation / après décongélation		X	X		La viabilité du produit frais (généralement $\geq 80\%$ ) et la viabilité du produit décongelé (généralement $\geq 50\%$ ) doivent être déterminées
Stabilité	Produit cryoconservé : - absence de données : acceptable ou non - données sur CSHP autologues : acceptables ou non		X	X		Les données de CSHP autologues peuvent être utilisées
Conditions de stockage/transport	Conservation : - consensus sur température de stockage - consensus sur durée de stockage après décongélation		X			

\*point conduisant à une question suspensive si non ou mal renseigné