

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 13 septembre 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

M. Bruno VARET

Mme Anne FIALAIRE-LEGENDRE (EFS)

Suppléants

Mme Françoise NOROL

Mme Odile DAMOUR

M. Marcel JOUSSEMET (vice-président)

M. Stéphane MADDENS

M. Philippe BOURIN (EFS)

Représentants les associations d'usagers du système de santé

Titulaires

Suppléants

Membres de droit

Mme Catherine FAUCHER (ABM)

Mme Sophie LUCAS (Afssaps)

Liste des personnes invitées

Mme Marie-Rose MARESCOT (Afsspas, DIE, inspecteur produits issus du corps humain)

Mme Béatrice PANTERNE (Afssaps, DLC, responsable contrôle des cellules)

Evaluateurs internes et secrétariat

Mme Marie-Thérèse DUFFOUR

M. Nicolas FERRY

Mme Sandrine JACOB

Mme Stéphanie JAMBON

Etaient absents :

M. Bernard DAZEY
Mme Brigitte DRENO

M. Jean-Pierre MAROLLEAU

M. Jean-Jacques LATAILLADE (Défense)

M. Jean-François MALATERRE (AFM)

Mme. Béatrice WILLAERT (DGS)
Mme Michèle PERRIN (DGOS)
M. Didier SAMUEL (président CNBV)

Mme Marie-Jeanne RICHARD

M. Sylvain OLIVERO

M. Jean-Roch FABREGUETTES
M. Boris CALMELS (vice-président)
M. Noël MILPIED

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°36 en date du 28 juin 2011 est approuvé dans son ensemble, à l'unanimité des membres présents.

II) Dossiers

Questions générales

1- Point d'information sur le dépôt des dossiers

Vingt dossiers de demande d'autorisation ont été déposés à l'Afssaps depuis juin 2011, dont 6 ont été programmés à la présente commission et au moins 7 seront programmés à la séance d'octobre 2011. Néanmoins, la commission ne se réunissant pas en juillet et août, tous les dossiers ne pourront pas être instruits dans le délai réglementaire de 4 mois. Mme Fialaire-Legendre informe les membres de la commission qu'il reste une trentaine de dossiers à déposer par l'EFS, dont 2 dossiers de CSH de sang placentaire allogéniques non apparentées ayant subi une cryoconservation à déposer par des banques de sang placentaire.

Il est rappelé par l'Afssaps que les UTC assurant uniquement la décongélation d'unités de sang placentaire cryoconservées par d'autres UTC doivent attendre que les UTC ayant une activité de banque de sang placentaire aient obtenu leur autorisation de « CSH de sang placentaire allogéniques non apparentées ayant subi une cryoconservation » avant de déposer leur propre dossier (cf courrier circulaire envoyé aux UTC le 08/06/2011).

2- Point d'information sur les CSH médullaires autologues utilisées en orthopédie

Depuis le 1^{er} juillet 2011, 3 dossiers de demande d'autorisation de préparations de CSH médullaires autologues pour une utilisation en orthopédie ont été déposés, bien que le compte-rendu de la commission n° 35 du 31/05/2011 ait indiqué que le statut de ces produits (préparation de thérapie cellulaire ou médicament de thérapie innovante) n'était pas encore défini. Après discussions, le département des produits biologiques de l'Afssaps a considéré que ces produits étaient des préparations de thérapie cellulaire¹. Aussi, des orthopédistes vont être consultés pour évaluer l'efficacité thérapeutique dans les indications revendiquées (ostéonécrose de têtes fémorales, pseudarthrose, fracture ouverte, retard de consolidation de fracture ouverte). Il est demandé aux membres de la Commission de réfléchir aux points critiques concernant l'évaluation de ces produits dans ces indications, (procédé de fabrication, contrôles, sécurité des patients...). Concernant le contrôle bactériologique, la DLC a rappelé que le taux de contamination des moelles osseuses était de 8.6% en 2010, et qu'une contamination éventuelle n'aurait pas les mêmes implications en orthopédie qu'en reconstitution hématopoïétique où la balance bénéfice/risque est différente. Le risque infectieux devra être discuté avec les orthopédistes. L'ABM a indiqué qu'elle avait émis un avis réservé sur les 3 dossiers, au regard des indications thérapeutiques revendiquées.

A l'occasion de cette discussion, les membres de la Commission ont soulevé la problématique de cellules préparées et ré-injectées au patient en péri-opératoire, sans intervention d'une UTC. Ceci serait pratiqué pour les CSH médullaires autologues en orthopédie et pour d'autres types de cellules, éventuellement en utilisant des dispositifs médicaux. Dans ce cas les cellules ne constituent pas un produit et ces pratiques, considérées comme des actes de soin et non comme de la thérapie cellulaire, ne sont pas encadrées par l'Afssaps lorsqu'il s'agit d'une activité réalisée en routine (seuls les essais cliniques font l'objet d'une autorisation de l'Afssaps). Il a été indiqué que des discussions étaient en cours au sein de l'Afssaps au sujet des techniques d'administration de cellules par des dispositifs médicaux.

Dossier PPC149

Nouvelle demande

Demandeur : CHU d'Amiens

Produit : CSH du sang périphérique autologues cryoconservées

Madame Dosquet (Praticien Hospitalier au Laboratoire de Thérapie Cellulaire de l'Hôpital Saint Louis) et Monsieur Larghero (Responsable du Laboratoire de Thérapie Cellulaire de l'hôpital Saint Louis) présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC149 au motif qu'il existe une convention entre le Laboratoire de Thérapie Cellulaire de l'Hôpital Saint Louis et l'unité de thérapie cellulaire du CHU d'Amiens pour les activités de thérapie cellulaire. M. Larghero a quitté la séance et Mme Dosquet s'est déconnectée de la conférence téléphonique lors du traitement de ce dossier ; ils n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

Points délibératifs

La documentation fournie par le demandeur permet de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CSH du sang périphérique autologues cryoconservées. En effet, le procédé est bien décrit et des données de validation sur des saignées sont présentées.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC149 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).

¹ Le choix du statut a été décidé en fonction des points suivants : le procédé de préparation des CSH médullaires autologues pour une utilisation en orthopédie, comme pour l'utilisation en reconstitution hématopoïétique, ne fait pas appel à des manipulations substantielles, et les cellules administrées ont la même fonction chez le receveur que chez le donneur puisque les cellules responsables de l'ostéogenèse proviennent de la moelle osseuse.

Dossier PPC148

Nouvelle demande

Demandeur : CHU d'Amiens

Produit : CSH de moelle osseuse allogéniques

Madame Dosquet (Praticien Hospitalier au Laboratoire de Thérapie Cellulaire de l'Hôpital Saint Louis) et Monsieur Larghero (Responsable du Laboratoire de Thérapie Cellulaire de l'hôpital Saint Louis) présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC148 au motif qu'il existe une convention entre le Laboratoire de Thérapie Cellulaire de l'Hôpital Saint Louis et l'unité de thérapie cellulaire du CHU d'Amiens pour les activités de thérapie cellulaire. M. Larghero a quitté la séance et Mme Dosquet s'est déconnectée de la conférence téléphonique lors du traitement de ce dossier ; ils n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

Points délibératifs

La documentation fournie par le demandeur permet de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CSH issues de moelle osseuse allogéniques. En effet, le procédé est bien décrit et des données de validation sur des saignées sont présentées.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC148 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 PPC87

Nouvelle demande

Demandeur : EFS Pays de la Loire – Site de Nantes

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 Monsieur Bourin (ancien Chef de Service au Laboratoire de Thérapie Cellulaire de l'EFS Pyrénées Méditerranée - site de Toulouse) présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC87 au motif que ces personnes travaillent (Mme Fialaire-Legendre) ou ont travaillé depuis moins de 3 ans (M. Bourin) à l'EFS. M. Bourin a quitté la séance et Mme Fialaire-Legendre s'est déconnectée de la conférence téléphonique lors du traitement de ce dossier ; ils n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

Points délibératifs

La documentation fournie par le demandeur permet de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CSH issues de moelle osseuse autologues cryoconservées. En effet, le procédé est bien décrit et des données de validation sont présentées.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC87 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°35 du 31 mai 2011.

Dossier PPC142

Nouvelle demande

Produit : CMN issues du sang périphérique allogéniques

Deux membres de la commission présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC142 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 donc 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 CMN issues du sang périphérique allogéniques. En effet, aucune information n'est présentée concernant la gestion des greffons ABO incompatibles et la réalisation d'une étape de déplasmatisation, ainsi que sur les critères de décision pour la réalisation de cette étape.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC142 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 PPC143

Nouvelle demande

Produit : CMN issues du sang périphérique allogéniques

Deux membres de la commission présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC143 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 donc 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 CMN issues du sang périphérique allogéniques. En effet, aucune information n'est présentée concernant la gestion des greffons ABO incompatibles et la réalisation d'une étape de déplasmatisation, ainsi que sur les critères de décision pour la réalisation de cette étape.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC143 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 PPC145

Nouvelle demande

Demandeur : EFS Normandie – Site de Caen

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 Monsieur Bourin (ancien Chef de Service au Laboratoire de Thérapie Cellulaire de l'EFS Pyrénées Méditerranée - site de Toulouse) présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC145 au motif que ces personnes travaillent (Mme Fialaire-Legendre) ou ont travaillé depuis moins de 3 ans (M. Bourin) à l'EFS. M. Bourin a quitté la séance et Mme Fialaire-Legendre

s'est déconnectée de la conférence téléphonique lors du traitement de ce dossier ; ils n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

Points délibératifs

La documentation fournie par le demandeur permet de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CMN issues du sang périphérique allogéniques. En effet, le procédé est bien décrit et des données de validation sont présentées.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC145 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 PPC144

Nouvelle demande

Produit : CSH de moelle osseuse allogéniques

Deux membres de la commission présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC144 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 donc 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 issues de moelle osseuse allogéniques. En effet, le dossier ne comporte pas d'informations sur la gestion des incompatibilités ABO mineures et la déplasmatisation. De plus, aucune donnée de validation n'est présentée pour les étapes de déplasmatisation, désérythrocytation et décongélation.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC144 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 PPC105

Réponses sursis à statuer

Demandeur : EFS Bourgogne Franche Comté - Site de Besançon

Produit : Cellules CD34+ triées 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 Monsieur Bourin (ancien Chef de Service au Laboratoire de Thérapie Cellulaire de l'EFS Pyrénées Méditerranée - site de Toulouse) présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC105 au motif que ces personnes travaillent (Mme Fialaire-Legendre) ou ont travaillé depuis moins de 3 ans (M. Bourin) à l'EFS. M. Bourin a quitté la séance et Mme Fialaire-Legendre s'est déconnectée de la conférence téléphonique lors du traitement de ce dossier ; ils n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

Points délibératifs

Les réponses apportées aux questions suspensives sont satisfaisantes : les données fournies sur les quelques préparations réalisées sont conformes aux résultats de la littérature et la conduite à tenir en cas de

déplétion insuffisante a été précisée (le médecin clinicien est alerté et décide si le produit peut être greffé en l'état ou si une deuxième sélection CD34+ est nécessaire).

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC105 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 PPC114

Réponses sursis à statuer

Produit : CSH de moelle osseuse allogéniques

Deux membres de la commission présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC114 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 donc participé ni au débat, ni au vote.

Points délibératifs

Les réponses apportées aux questions suspensives ne permettent pas de s'assurer de la maîtrise de la désérythrocytation, puisque les données d'une seule préparation sont présentées. L'impossibilité d'utiliser des saignées pour valider cette technique n'est pas recevable car d'autres critères que le rendement en CD34+ pourraient être utilisés (érythrocytes résiduels par exemple).

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC114 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 PPC117

Réponses sursis à statuer

Demandeur : EFS Normandie - site de Caen

Produit : CSH 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 Monsieur Bourin (ancien Chef de Service au Laboratoire de Thérapie Cellulaire de l'EFS Pyrénées Méditerranée - site de Toulouse) présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC117 au motif que ces personnes travaillent (Mme Fialaire-Legendre) ou ont travaillé depuis moins de 3 ans (M. Bourin) à l'EFS. M. Bourin a quitté la séance et Mme Fialaire-Legendre s'est déconnectée de la conférence téléphonique lors du traitement de ce dossier ; ils n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

Points délibératifs

Les réponses apportées aux questions suspensives sont satisfaisantes puisque les méthodes utilisées pour la déplasmatisation et la réduction de volume sont décrites, des données de validation sont présentées et permettent de s'assurer de la maîtrise du procédé, et les contrôles du produit fini ont été précisés.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC117 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 PPC127

Réponses sursis à statuer

Produit : CMN issues du sang périphérique allogéniques

Deux membres de la commission présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC127 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 donc participé ni au débat, ni au vote.

Points délibératifs

Les réponses apportées aux questions suspensives ne sont pas suffisantes, puisqu'aucune réponse n'est apportée à la première question, concernant l'administration de CMN du sang périphérique allogéniques préparées par le site demandeur préalablement à l'obtention de leur autorisation. De plus, le dossier de réponses ne précise pas si les données de validation présentées concernent des préparations du demandeur ou d'un autre site.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC127 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.

III) Questions diverses ou points d'actualité

Point d'information sur le dossier PPC61

Les conclusions de l'inspection de la banque de cellules du demandeur, réalisée fin juin 2011 par un inspecteur « produits issus du corps humain » et un expert membre de la Commission, suite à l'avis défavorable de la Commission sur le dossier PPC61 lors de la séance du 31 mai 2011, ont été présentées (cf comptes-rendus des séances de la commission n° 35 du 31/05/2011 et n° 36 du 28/06/2011). Le rapport de l'expert a proposé une série de mesures à mettre en œuvre avant de pouvoir émettre un avis favorable sur le dossier (formation du personnel, température de transport, contrôle qualité des produits, traçabilité, gestion des non conformités...). Un projet de rejet a été envoyé au demandeur le 28/07/2011, avec un délai de 6 mois pour mettre en œuvre les mesures demandées et un délai d'un mois pour fournir un échéancier détaillé de la mise en œuvre de ces mesures. Les réponses seront évaluées lors de la prochaine séance de la Commission.

Réglementation des médicaments de thérapie innovante

Un membre de la commission a souhaité que la mise en place en France de la réglementation européenne des médicaments de thérapie innovante soit présentée, ainsi que son impact éventuel sur la réglementation des préparations de thérapie cellulaire. L'Afssaps a précisé que les médicaments de thérapie innovante n'étant pas dans le champ de compétence de la commission, cette discussion aurait lieu dans un autre contexte. De plus, la mise en place de cette réglementation n'est pas encore finalisée puisque les décrets d'application de la loi du 22 mars 2011, fixant le cadre légal applicable à ces produits, sont en attente. Par ailleurs, une journée d'information sur ce sujet est prévue à l'Afssaps le 24 novembre 2011.

Composition de la Commission

Monsieur Bourin, membre suppléant nommé sur proposition du président de l'EFS, quitte l'EFS et un nouveau suppléant sera prochainement proposé par l'EFS.