



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

**COMPTE-RENDU**

**COMMISSION DE THERAPIE GENIQUE ET CELLULAIRE**

**N°23**

**Mardi 23 mars 2010 de 13 h 30 à 17 h 15**

<b>Titulaires</b>		<b>Suppléants</b>	
<b>Membres présents</b>	<b>Membres excusés</b>	<b>Membres présents</b>	<b>Membres excusés</b>
M. DAZEY M. HEYMANN M. LARGHERO M. PRUGNAUD (Président) M. VARET	M. MAROLLEAU Mme DESBOIS (EFS) Mme DOSQUET Mme DRENO M. LATAILLADE (Défense) M. MALATERRE (AFM - représentant des associations d'usagers du système de santé) Mme SABATIER	M. BOURIN (EFS) Mme DAMOUR M. JOUSSEMET (vice- président) M. MADDENS Mme NOROL M. OLIVERO Mme RICHARD	M. CALMELS (vice-président) M. FABREGUETTES M. MARTINAUD (Défense) M. MILPIED Mme RIVIERE (asso Lupus)
Membres de droit : Mme LUCAS (représentante du DG de l'Afssaps) Mme WORMS (DGS)	Membres de droit : Mme FAUCHER (ABM) Mme PERRIN (DHOS) M. SAMUEL (président CNBV)		

Afssaps
Personnes présentes
Mme DESANLIS Mme DUFFOUR M. GALDBART Mme MARESCOT Mme PANTERNE

## **I- Validation du libellé de l'indication thérapeutique des CSHP allogéniques**

Durant la précédente réunion de la commission, les membres avaient identifié des indications ou domaines thérapeutiques où l'utilisation des CSH périphériques allogéniques faisait l'objet d'un consensus et le libellé suivant avait été proposé :

**« Reconstitution hématopoïétique et immunitaire dans le cadre du traitement des hémopathies malignes, de l'aplasie médullaire et de certaines pathologies constitutionnelles »**

Cette indication a été approuvée à l'unanimité des membres présents. Les autorisations des produits prévues à l'article L. 1243-5 du code de la santé publique accordées aux demandeurs porteront donc sur l'utilisation des CSHP allogéniques dans le cadre de cette indication.

Les indications « niches » spécifiques à certaines unités de thérapie cellulaire, si elles ne figurent pas dans l'autorisation, seront de la responsabilité des médecins du centre de greffe qui doivent justifier par écrit la raison pour laquelle l'indication a été portée.

## **II- Approbation du compte rendu de la séance du 23/02/2010**

Le compte rendu de la commission n°22, qui a eu lieu le 23 février 2010, a été approuvé à l'unanimité des membres présents.

## **III- Règlement intérieur**

La proposition de règlement intérieur a été envoyée aux membres de la Commission préalablement à la réunion.

Le règlement intérieur n'a fait l'objet d'aucune remarque. Il présente le mode de fonctionnement de la commission. Son adoption figurera à l'ordre du jour de la prochaine Commission.

## **IV- Points sur les modalités de dépôt des dossiers par type de procédé/produit**

Il a été rappelé que dans un souci de faciliter l'expertise et d'améliorer la qualité de l'évaluation des dossiers, il serait préférable de déposer un dossier par type de procédé/produit car un dossier commun à plusieurs types de cellules est complexe à évaluer et à gérer. De plus, l'Afssaps délivre une autorisation par type de cellules (origine des cellules, usage autologue ou allogénique). Il paraît donc logique que des dossiers distincts soient déposés.

Il a été cependant indiqué par un expert que l'arrêté du 3 février 2003, fixant le contenu du dossier accompagnant la demande d'autorisation des procédés de préparation, de conservation et de transformation des cellules et des produits de thérapie cellulaire, mentionne « **du** produit de thérapie cellulaire...tel qu'il résulte **du** procédé... », ce qui laisse supposer que chaque type de cellule doit faire l'objet d'un dossier séparé. Cependant, le titre de cet arrêté indique « autorisation **des** procédés... », ce pluriel crée une ambiguïté sur le fait qu'un dossier ne puisse concerner qu'un seul type cellulaire.

L'arrêté d'application du décret n°2008-968 qui doit fixer le format du dossier de demande d'autorisation n'étant pas encore paru, celui de 2003 est toujours en vigueur. Jusqu'à présent, les dossiers contenant la description de plusieurs procédés n'ont pas été déclarés irrecevables.

Ce point sera discuté avec le service juridique pour connaître les moyens d'intervention et déterminer si une clarification est envisageable au niveau de l'arrêté en cours de finalisation.

## **V- Discussion sur le format de dossier de demande d'autorisation**

Il a été demandé si le format de dossier de demande d'autorisation d'un produit de thérapie cellulaire pouvait être modifié afin de le rendre plus simple à remplir par les établissements.

La mise en œuvre d'un groupe de travail pour la refonte du modèle de dossier existant afin d'en élaborer un nouveau paraît difficile à réaliser. Le retour d'expérience des dossiers reçus, suite à la mise à disposition d'un modèle de dossier simplifié spécifique aux CSHP autologues cryoconservées montre la limite de la démarche. En effet, on constate que certaines données semblent être issues directement de ce modèle de dossier et ne correspondent pas aux données propres de chaque établissement, ce qui complexifie l'évaluation. Il est rappelé que les équipes remplissant ces dossiers doivent les compléter avec leurs propres informations. De plus, il est rappelé que les préparations de thérapie cellulaire ne sont pas limitées aux seules CSH et que le format de dossier doit permettre de renseigner des procédés plus complexes mis en œuvre pour la préparation d'autres types cellulaires.

Afin d'améliorer la qualité générale des dossiers et de mieux répondre aux attentes de la commission, les comptes-rendus de chaque réunion seront mis en lignes sur le site internet de l'Afssaps afin que les discussions abordées et les points clés de l'évaluation soient portés à la connaissance de tous. Les unités de thérapie cellulaires seront informées de la mise en ligne des comptes-rendus.

## **VI- Evaluation des demandes d'autorisation procédé/produit**

### Sujets abordés durant l'évaluation des dossiers

- Ré-administration des plaquettes au donneur

Certains établissements pratiquent la réinjection des plaquettes aux donneurs dans un cadre de greffe bien précis et exceptionnel comme la greffe haplo-identique et lorsque 4 cytophères sont nécessaires. Cette pratique a été discutée car elle n'est que très rarement réalisée et le statut du plasma riche en plaquettes réinjecté n'est pas bien défini. Ce produit peut être réinjecté lorsque l'unité de thérapie cellulaire récupère des poches de plasma riche en plaquettes suite à des transformations effectuées sur le prélèvement de départ. Les dossiers concernés ont été évalués sans tenir compte de cette pratique qui ne relève pas du procédé de thérapie cellulaire. Il a été suggéré la réalisation d'une enquête auprès des unités de thérapie cellulaire afin de connaître la fréquence de cette pratique et son cadre de réalisation.

Le service juridique de l'AFSSAPS sera consulté afin de recueillir son avis sur le statut de ce produit pouvant être ré-administré au donneur. Une discussion générale sur ce sujet devra être programmée à une réunion ultérieure.

- Stockage de 72h pour les prélèvements provenant de l'étranger

Il a été également remarqué que certains dossiers spécifiaient une conservation des prélèvements pouvant aller jusqu'à 72h pour ceux provenant de l'étranger. Le stockage ne peut être réalisé sur une telle durée que par mesure dérogatoire. Il serait intéressant de savoir quel pourcentage de prélèvements est concerné par cette durée de stockage, quelles sont les mesures mises en œuvre pour s'assurer de la qualité du produit à l'issue de cette période de conservation et comment est encadrée cette pratique. En effet, en fonction de la composition du prélèvement, cette pratique peut être très délétère pour la qualité du produit.

➔ Dans le cas où le dossier mentionne une durée de stockage maximale de 72h pour les prélèvements provenant de l'étranger, il devra être précisé si cette durée est systématique ou utilisée à titre dérogatoire et des données de stabilité de prélèvements stockés 72h devront être fournies. La conduite à tenir en fonction de l'heure d'arrivée du prélèvement à l'unité de thérapie cellulaire et du délai entre prélèvement et réception à l'unité de thérapie cellulaire devra être précisée.

- Absence de lavage lors de la déplasmatisation

Lors de la déplasmatisation, certains établissements ne font pas de lavage, mais se limitent à une élimination du plasma par le biais d'une simple réduction de volume. Ce choix d'absence de lavage devra être argumenté. Une validation de cette étape avec détermination des titres d'hémolysines avant/après déplasmatisation serait souhaitable.

- Absence de consensus sur la borne haute de CD34+ à injecter en utilisation allogénique.

### **CONFLITS D'INTERETS :**

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

---

**N° d'enregistrement :**      **PPC55 – CSH issues de sang périphériques allogéniques**

#### *Conflits d'intérêt :*

*Un expert ne pouvant prendre part ni aux délibérations, ni au vote, en raison d'un conflit d'intérêt élevé lié au lien avec le demandeur, a quitté la séance pendant la procédure d'évaluation de ce dossier. Aucune autre situation de conflit d'intérêt important susceptible de faire obstacle à la participation des autres membres de la commission à la délibération n'a été identifiée ni déclarée sur ce dossier.*

Proposition d'un avis favorable suite à l'évaluation

**Vote : Avis favorable à l'unanimité des membres présents**

---

**N° d'enregistrement :**     **PPC81-** CSH issues de sang périphériques allogéniques

*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.*

Suite à l'expertise du dossier, la documentation fournie ne permet pas de s'assurer de la sécurité des patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques issues du sang périphérique allogéniques.

Un projet de sursis à statuer est proposé.

**Vote : Sursis à statuer à l'unanimité des membres présents**

---

**N° d'enregistrement :**     **PPC60 -** CSH issues de sang périphériques allogéniques

*Conflits d'intérêt :*

*Trois experts ne pouvant prendre part ni aux délibérations, ni au vote, en raison d'un conflit d'intérêt élevé lié au lien avec le demandeur, ont quitté la séance pendant la procédure d'évaluation de ce dossier. Aucune autre situation de conflit d'intérêt important susceptible de faire obstacle à la participation des autres membres de la commission à la délibération n'a été identifiée ni déclarée sur ce dossier.*

Proposition d'un avis favorable suite à l'évaluation

**Vote : Avis favorable à l'unanimité des membres présents**

---

**N° d'enregistrement :**     **PPC62 -** CSH issues de sang périphériques allogéniques

*Conflits d'intérêt :*

*Trois experts ne pouvant prendre part ni aux délibérations, ni au vote, en raison d'un conflit d'intérêt élevé lié au lien avec le demandeur, ont quitté la séance pendant la procédure d'évaluation de ce dossier. Aucune autre situation de conflit d'intérêt important susceptible de faire obstacle à la participation des autres membres de la commission à la délibération n'a été identifiée ni déclarée sur ce dossier.*

Proposition d'un avis favorable suite à l'évaluation

**Vote : Avis favorable à l'unanimité des membres présents**

---

**N° d'enregistrement :**     **PPC74 -** CSH issues de sang périphériques allogéniques

*Conflits d'intérêt :*

*Trois experts ne pouvant prendre part ni aux délibérations, ni au vote, en raison d'un conflit d'intérêt élevé lié au lien avec le demandeur, ont quitté la séance pendant la procédure d'évaluation de ce dossier. Aucune autre situation de conflit d'intérêt important susceptible de faire obstacle à la participation des autres membres de la commission à la délibération n'a été identifiée ni déclarée sur ce dossier.*

Proposition d'un avis favorable suite à l'évaluation

**Vote : Avis favorable à l'unanimité des membres présents**

---

**N° d'enregistrement :**     **PPC75 -** CSH issues de sang périphériques allogéniques

*Conflits d'intérêt :*

*Trois experts ne pouvant prendre part ni aux délibérations, ni au vote, en raison d'un conflit d'intérêt élevé lié au lien avec le demandeur, ont quitté la séance pendant la procédure d'évaluation de ce dossier. Aucune autre situation de conflit d'intérêt important susceptible de faire obstacle à la participation des autres membres de la commission à la délibération n'a été identifiée ni déclarée sur ce dossier.*

Proposition d'un avis favorable suite à l'évaluation

**Vote : Avis favorable à l'unanimité des membres présents**

---

**N° d'enregistrement :**      **PPC76** - CSH issues de sang périphériques allogéniques

*Conflits d'intérêt :*

*Trois experts ne pouvant prendre part ni aux délibérations, ni au vote, en raison d'un conflit d'intérêt élevé lié au lien avec le demandeur, ont quitté la séance pendant la procédure d'évaluation de ce dossier. Aucune autre situation de conflit d'intérêt important susceptible de faire obstacle à la participation des autres membres de la commission à la délibération n'a été identifiée ni déclarée sur ce dossier.*

Proposition d'un avis favorable suite à l'évaluation

**Vote : Avis favorable à l'unanimité des membres présents**