

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 de la Commission de Thérapie Génique et Cellulaire

Réunion du 22 novembre 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.....	11

# Feuille d'émargement

Etaient présents :

## Présidence

M. JOUSSEMET (premier vice-président)

M. Boris CALMELS (deuxième vice-président) pendant l'instruction du dossier PPC161

## Membres

### Personnalités scientifiques

#### *Titulaires*

Mme Christine DOSQUET

M. Dominique HEYMANN

Mme Florence SABATIER

Mme Anne FIALAIRE-LEGENDRE (EFS)

#### *Suppléants*

Mme Marie-Jeanne RICHARD

Mme Odile DAMOUR

M. Jean-Roch FABREGUETTES

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

#### *Titulaires*

#### *Suppléants*

### Membres de droit

Mme Marie-Thérèse DUFFOUR (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 Stéphanie JAMBON

## Etaient absents :

Bernard DAZEY

Mme Brigitte DRENO

M. Jérôme LARGHERO

M. Jean-Pierre MAROLLEAU

M. Jean-Louis PRUGNAUD (président)

M. Bruno VARET

M. Jean-Jacques LATAILLADE (Défense)

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

M. Sylvain OLIVERO

M. Stéphane MADDENS

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°38 en date du 18 octobre 2011 est approuvé dans son ensemble, à l'unanimité des membres présents.

## II) Dossiers

### Question générale : rappel concernant les dossiers de CSH de sang placentaire allogéniques non apparentées

L'Afssaps a tenu à rappeler que les modalités de dépôt des dossiers de demande d'autorisation de CSH de sang placentaire allogéniques non apparentées avaient été précisées dans un courrier en date du 8 juin 2011, envoyé à toutes les unités de thérapie cellulaire. Ce courrier encourageait les banques de sang placentaire à déposer leur dossier, accompagné du mini-dossier demandé, dès que possible. Cependant, seuls deux dossiers ont été déposés depuis cette date et aucun ne contenait de mini-dossier. Il serait donc souhaitable que les dossiers en attente soient soumis le plus rapidement possible. L'EFS a indiqué que les dossiers de ses banques de sang placentaire en activité seront déposés au siège de l'EFS fin novembre, le dossier de la nouvelle banque de Lille étant prévu pour début 2012.

Les modalités d'envoi des mini-dossiers, par les banques de sang placentaire ayant reçu leur autorisation de préparation de CSH de sang placentaire allogéniques non apparentées, aux unités de thérapie cellulaire décongelant ces unités ont été discutées. Un membre de la commission a suggéré que l'ABM se charge de la transmission des mini-dossiers validés aux unités de thérapie cellulaire. Ce point sera re-discuté entre l'Afssaps et l'ABM.

D'autre part, il a été rappelé que chaque banque de sang placentaire doit envoyer un mini-dossier avec ses propres données. Les unités de thérapie cellulaire assurant uniquement la décongélation d'unités de sang placentaire peuvent déposer leur dossier à partir du moment où elles ont reçu un mini-dossier d'une banque de sang placentaire autorisée ; elles n'ont pas à attendre d'avoir reçu tous les mini-dossiers de toutes les banques de sang placentaire. Comme demandé dans le courrier du 08/06/2011, elles doivent fournir dans leur engagement la liste des unités de thérapie cellulaire qui leur ont envoyé un mini-dossier. Cette liste pourra être complétée au fur et à mesure de la réception des mini-dossiers par envoi d'un courrier à l'Afssaps.

Par ailleurs, les unités de thérapie cellulaire qui avaient déposé un dossier en 2010, mais dont le dossier avait été déclaré irrecevable car il décrivait uniquement les étapes du procédé à partir de la décongélation, peuvent fournir uniquement l'engagement avec la liste des mini-dossiers qu'elles ont reçu, si le dossier déposé en 2010 est complet par rapport aux points critiques identifiés pour les CSH de sang placentaire allogéniques non apparentées (voir compte-rendu de la séance n°30 du 7 décembre 2010, disponible sur le site internet de l'Afssaps).

## **Dossier PPC160**

### **Nouvelle demande**

**Produit :** CSH du sang périphérique 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.

### **Points délibératifs**

La documentation fournie ne permet pas de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CSH du sang périphérique allogéniques. En effet, les données présentées dans les tableaux de validation du procédé ne sont pas explicitées et les différences entre produit de départ et produit fini ne sont pas compréhensibles.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC160 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 PPC161**

### **Nouvelle demande**

**Demandeur :** CTSA

**Produit :** CSH du sang périphérique allogéniques

Monsieur Joussemet présente un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC161 au motif qu'il a travaillé au CTSA jusqu'en 2008. Il a quitté la séance lors du traitement de ce dossier ; il n'a 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 du sang périphérique allogéniques. En effet, le dossier est bien documenté et des données de validation sont présentées.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC161 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 PPC106**

### **Réponses sursis à statuer**

**Demandeur :** Hôpital Necker

**Produit :** Cellules CD34+ triées du sang périphérique 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.

### **Points délibératifs**

Les réponses apportées aux questions suspensives sont satisfaisantes et permettent de s'assurer de la maîtrise du procédé. En effet, des données de validation de la sélection des cellules CD34+ avec l'appareil CliniMACS sont présentées. De plus, l'efficacité de la déplétion en CD3+ après sélection des cellules CD34+ est systématiquement vérifiée.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC106 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 PPC157**

### **Nouvelle demande**

**Produit :** Cellules mononucléées autologues issues d'aphérèse irradiées par UVA en présence de 8-méthoxyorsalène

Un membre de la commission présente un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC157 au motif qu'il a un lien avec le demandeur. Ce membre a quitté la séance lors du traitement de ce dossier et n'a 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 Cellules mononucléées autologues issues d'aphérèse, irradiées par UVA en présence de 8-méthoxyorsalène. En effet, aucun contrôle microbiologique n'est réalisé sur le produit fini, le contrôle microbiologique étant fait sur le concentré intermédiaire de cellules mononucléées, sans que ceci soit justifié et argumenté.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC157 à l'unanimité des membres présents.

D'autre part, la conformité des locaux aux bonnes pratiques du 27 octobre 2010 a été soulevée car d'après le dossier les manipulations ne semblent pas réalisées dans des locaux classés alors que le procédé n'est pas totalement clos. Ce point sera éclairci avec la DIE.

### **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 PPC15**

### **Nouvelle demande**

**Produit :** CSH de moelle osseuse autologues

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**

La documentation fournie ne permet pas de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CSH de moelle osseuse autologues. En effet, l'étape critique de filtration de la moelle osseuse n'est pas mentionnée et aucune donnée de validation du procédé n'est présentée.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC15 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 PPC121**

### **Réponses sursis à statuer**

**Demandeur :** Hôpital Necker

**Produit :** CSH de moelle osseuse 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.

### **Points délibératifs**

Les réponses apportées à la question suspensive sont satisfaisantes et permettent de s'assurer de la maîtrise du procédé. En effet, une spécification a été définie pour le nombre de globules rouges par kg de receveur et les résultats obtenus sur 12 procédés de désérythrocytation sont conformes à cette spécification.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC121 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 PPC91**

### **Réponses sursis à statuer**

**Demandeur :** EFS Normandie – Site de Bois-Guillaume

**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 PPC91 au motif que ces personnes travaillent à l'EFS. Elles se sont déconnectées de la conférence téléphonique lors du traitement de ce dossier ; elles n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

### **Points délibératifs**

Les réponses apportées aux questions suspensives sont satisfaisantes et permettent de s'assurer de la maîtrise du procédé. En effet, une spécification a été définie pour le nombre de globules rouges par kg de receveur et des données supplémentaires de stabilité du greffon décongelé/lavé sont présentées. La péremption devra cependant être limitée à 4 heures.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC91 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 PPC127**

### **Réponses sursis à statuer**

**Demandeur :** EFS Aquitaine Limousin – Site de Limoges

**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 PPC127 au motif que ces personnes travaillent à l'EFS. Elles se sont déconnectées de la conférence téléphonique lors du traitement de ce dossier ; elles n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

### **Points délibératifs**

Les réponses apportées aux questions suspensives sont satisfaisantes et permettent de s'assurer de la maîtrise du procédé. En effet, les données de validation du procédé ont été complétées avec le nombre de préparations, ainsi que le nombre de déplasmatisations et de décongélations réalisées par le site de Limoges.

La commission émet un avis favorable 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.

## **Dossier PPC159**

### **Nouvelle demande**

**Produit :** CSH de moelle osseuse autologues

Deux membres de la commission présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC159 au motif qu'ils ont un lien avec le demandeur. Ces deux membres se sont déconnectés de la conférence téléphonique 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 de moelle osseuse autologues. En effet, les étapes de transformation ne sont pas décrites et la définition des spécifications doit être clarifiée.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC159 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 PPC140**

### **Réponses sursis à statuer**

**Demandeur :** EFS Bourgogne Franche-Comté – Site de Besançon

**Produit :** CSH du sang placentaire allogéniques non apparentées ayant subi une cryoconservation

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 PPC140 au motif que ces personnes travaillent à l'EFS. Elles se sont déconnectées de la conférence téléphonique lors du traitement de ce dossier ; elles n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

### **Points délibératifs**

Les réponses apportées aux questions suspensives sont satisfaisantes et permettent de s'assurer de la maîtrise du procédé. En effet, les conditions de stockage du prélèvement sont explicitées, des données de validation sont présentées pour les unités de sang placentaire non miniaturisées et pour la décongélation des unités miniaturisées, et les contrôles réalisés sur le greffon décongelé sont indiqués.

De plus, le mini-dossier de la banque de sang placentaire de Besançon est validé par la commission et pourra donc être envoyé aux unités de thérapie cellulaire qui réalisent la décongélation d'unités de sang placentaire préparées par cette banque.

La commission émet un avis favorable 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).

## **Dossier PPC158**

### **Nouvelle demande**

**Produit :** CSH du sang placentaire allogéniques non apparentées ayant subi une cryoconservation

Deux membres de la commission présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC159 au motif qu'ils ont un lien avec le demandeur. Ces deux membres se sont déconnectés de la conférence téléphonique 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 du sang placentaire allogéniques non apparentées ayant subi une cryoconservation. En effet, le dossier ne présente pas de données de validation de la décongélation suivie de lavage des unités de sang placentaire de volume > 100 ml. De plus, la description du procédé est peu détaillée, les conditions de conservation transitoire et les spécifications nécessitent d'être clarifiées. D'autre part, le mini-dossier ne peut pas être validé car il n'est pas suffisamment compréhensible pour une utilisation par les unités de thérapie cellulaire susceptibles de décongeler des unités de sang placentaire préparées par le site de Rennes de l'EFS.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC158 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).

## **Dossier PPC162**

### **Nouvelle demande**

**Produit :** CSH du sang placentaire allogéniques intrafamiliales ayant subi une cryoconservation

Deux membres de la commission présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC159 au motif qu'ils ont un lien avec le demandeur. Ces deux membres se sont déconnectés de la conférence téléphonique 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 du sang placentaire allogéniques non apparentées ayant subi une cryoconservation. En effet, le dossier ne présente pas de données de validation des étapes de décongélation suivie de lavage réalisées par le site de Tours, car les données fournies sont issues d'unités congelées par le site de Tours mais décongelées par d'autres centres.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC162 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.

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

#### **Discussion sur le projet de note au DG concernant des demandes d'autorisation de préparations par des centres ayant une faible activité**

Lors de la séance précédente, certains membres avaient proposé de rédiger une note pour le Directeur Général afin de l'informer de la problématique concernant des Unités de Thérapie Cellulaire ayant peu de pratique / d'expérience et une faible activité pour certains types de préparations de thérapie cellulaire (voir compte-rendu de la séance n°38 en date du 18 octobre 2011). Cependant, l'Afssaps a souhaité préciser qu'une note devrait être accompagnée de propositions. Les experts ont souligné que des préparations réalisées par un centre ayant peu d'activité pouvaient présenter un risque pour la sécurité des patients. Il a été conclu que cette question pouvait être traitée au niveau de la Commission de thérapie génique et cellulaire, qui détermine les données nécessaires pour s'assurer de la sécurité d'une préparation de thérapie cellulaire. La note pour le Directeur Général ne sera donc pas rédigée.

La commission a décidé à l'unanimité des membres présents que des données provenant d'**au minimum 3 préparations de thérapie cellulaire réalisées sur les 5 dernières années** (incluant de préférence des données récentes) étaient nécessaires afin de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation. Tout dossier de demande initiale ou de renouvellement devra comporter ces données, y compris pour les centres ayant peu d'activité. Ces données pourront éventuellement être obtenues à partir d'autres types de cellules ou de préparations non thérapeutiques, en précisant pourquoi ces données sont applicables.