

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 3 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.....	4
III) Questions diverses ou points d'actualité.....	10

# Feuille d'émargement

Etaient présents :

## Présidence

M. Jean-Louis PRUGNAUD (président)

## Membres

### Personnalités scientifiques

#### *Titulaires*

M. Bernard DAZEY  
Mme Brigitte DRENO

M. Jérôme LARGHERO

M. Bruno VARET

Mme Isabelle DESBOIS (EFS)

#### *Suppléants*

M. Sylvain OLIVERO  
M. Marcel JOUSSEMET (vice-président)  
M. Boris CALMELS (vice-président)

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

#### *Titulaires*

M. Jean-François MALATERRE (AFM)

#### *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  
Mme Stéphanie JAMBON  
Mme Dominique LABBE

## Etaient absents :

Mme Christine DOSQUET

M. Dominique HEYMANN  
M. Jean-Pierre MAROLLEAU

Mme Florence SABATIER

M. Jean-Jacques LATAILLADE (Défense)

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

Mme Marie-Jeanne RICHARD  
Mme Françoise NOROL  
Mme Odile DAMOUR

M. Stéphane MADDENS  
M. Jean-Roch FABREGUETTES

M. Noël MILPIED

M. Philippe BOURIN (EFS)  
M. Christophe MARTINAUD (Défense)

M. Philippe FOURCHTEIN (ABM)

Mme Marianne RIVIERE (association Lupus)

## 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°33 en date du 7 avril 2011 est approuvé dans son ensemble, à l'unanimité des membres présents.

A l'occasion de la validation du compte rendu de la commission n° 33, le dossier PPC127 a été évoqué. En effet, la validation du relevé d'avis de ce dossier a suscité des discussions de la part de plusieurs membres de la commission, car ce dossier soulève des questions concernant le respect de la réglementation en vigueur. Le relevé d'avis validé par la commission, qui servira de base au courrier envoyé au demandeur, précise donc que si des préparations de cellules mononucléées (CMN) issues du sang périphérique allogéniques ont été administrées à des patients, leur utilisation à des fins thérapeutiques ne peut être poursuivie.

Des réponses satisfaisantes devront être apportées à l'ensemble des questions suspensives avant que la préparation de thérapie cellulaire puisse faire l'objet d'une autorisation, qui seule permettra son utilisation thérapeutique.

## II) Dossiers

### Questions générales

#### **1- Courrier d'information pour les unités de thérapie cellulaire (UTC) concernant le dépôt des dossiers de cellules souches hématopoïétiques (CSH) de sang placentaire allogéniques**

Un courrier d'information va prochainement être envoyé à l'ensemble des UTC, que ce soit celles assurant la totalité de la préparation des CSH de sang placentaire ou celles assurant uniquement la décongélation d'unités de sang placentaire (USP) cryoconservées par d'autres UTC.

Ce courrier détaille la stratégie de dépôt des dossiers de demande d'autorisation de CSH de sang placentaire. Un résumé des modalités du dépôt des dossiers de demandes d'autorisation de CSH de sang placentaire allogéniques non apparentées ainsi que le contenu du « mini-dossier » comprenant les informations essentielles sur les étapes de préparation allant du prélèvement à la cryoconservation sont présentés en annexes de ce courrier.

Ce courrier est basé sur l'ensemble de la discussion sur les CSH de sang placentaire, publiée dans les comptes rendus des séances n°29 du 17/11/2010, n°30 du 07/12/2010, n°31 du 08/02/2011 et n°32 du 08/03/2011 de la commission.

Par ailleurs, lors de la réunion du 8 février 2011, un document, basé sur le format demandé dans le cadre de l'accréditation par la Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT), pour accompagner une USP cédée par une UTC à une autre UTC, avait été présenté par un membre de la commission (document intitulé « fiche de qualification » ou « final report »).

Ce document avait été analysé en interne pour vérifier son adéquation avec les bonnes pratiques et l'arrêté du 14 mai 2010 fixant le contenu des informations permettant d'utiliser des éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques ; avec les exigences réglementaires en matière de sécurité virale et microbiologique ; et avec les exigences réglementaires en matière de procédé. Lors de la réunion du 8 mars 2011, il avait notamment été précisé que ce document correspondait au « certificat de validation du produit fini », et il avait été indiqué les informations nécessaires à l'évaluation des étapes du procédé allant du prélèvement à la cryoconservation qui ne figuraient pas dans ce document.

Ce document a été discuté au sein du Réseau Français de Sang Placentaire (RFSP), qui souhaite disposer d'un document commun et conforme au FACT pour les UTC membres de ce réseau. Un document modifié, qui reprend les informations demandées dans le « mini-dossier » par l'Afssaps, à l'exception des modalités de décongélation et des rendements de décongélation obtenus par l'UTC assurant la congélation, a été présenté à la commission (document intitulé « cord blood unit final report »).

Dans le cadre des demandes d'autorisation de préparations de CSH de sang placentaire allogéniques non apparentées, les informations demandées dans le « mini-dossier » pourront être transmises via ce certificat de validation du produit fini, accompagné des données de décongélation en annexe, ou via un quelconque autre document comprenant toutes les informations sollicitées.

Pour prendre connaissance de l'ensemble de la discussion sur ce document, se référer aux comptes rendus de la commission des séances n°31 du 08/02/2011 et n°32 du 08/03/2011.

#### **2- Validation de l'indication thérapeutique des cellules mononucléées (CMN) issues du sang périphérique allogéniques**

Le libellé défini lors de la précédente séance n°33 du 7 avril 2011 pour les CMN issues du sang périphérique allogéniques a été rappelé :

« Immunomodulation pour la prévention ou le traitement de la rechute de la maladie hématologique chez des patients préalablement soumis à une allogreffe de CSH et n'ayant pas fait de réaction du greffon contre l'hôte (graft versus host disease = GVH) ou une GVH modérée ».

Cette indication a été soumise par e-mail aux cliniciens membres de la commission qui n'étaient pas présents à la séance du 7 avril 2011. Un clinicien hématologue a proposé d'ajouter l'indication suivante

« Traitement d'une infection virale à cytomegalovirus (CMV) ou virus d'Epstein Barr (EBV) non sensible aux traitements antiviraux usuels après allogreffe de CSH ».

Cette proposition a été discutée lors de la présente séance mais n'a pas été retenue car les membres de la commission ont considéré à l'unanimité que cette indication thérapeutique n'était pas validée. De plus, les dossiers de demandes d'autorisation de CMN du sang périphérique allogéniques soumis à l'Afssaps ne revendiquent pas le contrôle des infections virales EBV ou CMV dans les indications thérapeutiques. Si un demandeur souhaite revendiquer le traitement des infections à CMV ou EBV par une préparation de CMN allogéniques, il devra fournir des données pour justifier cette indication.

Le libellé proposé lors de la précédente séance a été approuvée à l'unanimité des membres présents. L'indication sera mentionnée dans les autorisations comme suit :

**« Immunomodulation pour la prévention ou le traitement de la rechute de la maladie hématologique chez des patients préalablement soumis à une allogreffe de CSH et n'ayant pas fait de GVH ou une GVH modérée ».**

## **Examen des dossiers**

### **Dossier PPC10**

#### **Réponse sursis à statuer**

**Demandeur :** CHU de Strasbourg

**Produit :** CSH issues 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 par le demandeur sont satisfaisantes. En effet, l'étape de désérythrocytation en cas d'incompatibilité ABO majeure, qui pouvait présenter un risque pour la qualité du produit, n'est plus prévue. La deuxième collecte systématique, qui pouvait présenter un risque pour le donneur sain, est supprimée.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC10 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 PPC50**

#### **Réponse sursis à statuer**

**Demandeur :** EFS Rhône Alpes, site de Lyon

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

Madame Desbois (Directrice des Activités Associées au sein de la Direction Générale Déléguée Production et Opérations au siège de l'EFS) et Monsieur Dazey (Chef de Service Thérapie Cellulaire, Banque de Tissus et Banque de Sang de Cordon à l'EFS Aquitaine Limousin - site de Bordeaux) présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC50 au motif que ces personnes travaillent dans un site de l'EFS. Ils 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 par le demandeur sont satisfaisantes. En effet, un arbre décisionnel est présenté et les consignes transfusionnelles issues du service d'immuno-hématologie y sont intégrées. Aucune désérythrocytation n'est pratiquée sur les allogreffes de CSH issues du sang périphérique allogéniques, une consigne au centre préleveur permet de limiter le taux de globules rouges.

La réponse à la question non suspensive a également été fournie par le demandeur et est acceptable. Elle précise qu'une étude de stabilité permettant d'évaluer la stabilité des suspensions cellulaires en milieu sans macromolécules sera réalisée.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC50 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 précitée (disponible sur le site internet de l'Afssaps).

## **Dossier PPC102**

### **Réponse sursis à statuer**

**Demandeur :** EFS Nord de France, site de Lille

**Produit :** Cellules CD34+ triées allogéniques issues du sang périphérique

Madame Desbois (Directrice des Activités Associées au sein de la Direction Générale Déléguée Production et Opérations au siège de l'EFS) et Monsieur Dazey (Chef de Service Thérapie Cellulaire, Banque de Tissus et Banque de Sang de Cordon à l'EFS Aquitaine Limousin - site de Bordeaux) présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC102 au motif que ces personnes travaillent dans un site de l'EFS. Ils 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 par le demandeur sont satisfaisantes. En effet, des données de validation sont fournies et les logs de déplétion en lymphocytes T CD3+ sont présentés dans les contrôles du produit fini.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC102 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 PPC43**

### **Nouvelle demande**

**Produit :** CMN issues 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 par le demandeur ne permet pas de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CMN issues du sang périphérique allogéniques. En effet, le dossier ne comporte pas d'informations sur la gestion des greffons ABO incompatibles et sur la déplasmatisation.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC43 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 PPC91**

### **Nouvelle demande**

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

Deux membres de la commission présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC91, 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 par le demandeur ne permet pas de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CMN issues du sang périphérique allogéniques. En effet, le dossier ne comporte pas d'informations sur la détermination du groupe sanguin du donneur et du receveur, sur la gestion des situations d'incompatibilité ABO majeure. De plus, aucune information n'est fournie concernant la stabilité du greffon frais ou décongelé lavé et remis en suspension dans une solution dépourvue de macromolécules.

La commission émet un avis défavorable 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 précitée.

## Dossier PPC133

### Nouvelle demande

**Demandeur :** EFS Bourgogne Franche Comté, site de Besançon

**Produit :** CSH issues de la moelle osseuse allogéniques

Madame Desbois (Directrice des Activités Associées au sein de la Direction Générale Déléguée Production et Opérations au siège de l'EFS) et Monsieur Dazey (Chef de Service Thérapie Cellulaire, Banque de Tissus et Banque de Sang de Cordon à l'EFS Aquitaine Limousin - site de Bordeaux) présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC133 au motif que ces personnes travaillent dans un site de l'EFS. Ils ont quitté la séance lors du traitement de ce dossier et n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

## Points délibératifs

Le système documentaire témoigne d'une maîtrise du procédé de préparation des CSH issues de la moelle osseuse allogéniques. Le dossier est bien constitué et des données de validation sont présentées.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC133 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 PPC135

### Nouvelle demande

**Demandeur :** CHU de Nice

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

Monsieur Olivero (Responsable de production de l'Unité de Thérapie Cellulaire et Génique au CHU de Nice) présente un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC135 au motif qu'il travaille au CHU de Nice. Il 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 par le demandeur permet de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CSH issues du sang périphérique autologues. En effet, le procédé est bien décrit ; les contrôles et les spécifications sont indiqués.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC135 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 précitée (disponible sur le site internet de l'Afssaps).

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

#### **Point concernant le 8 methoxypsralène (8-MOP)**

Concernant les points critiques pour la photochimiothérapie extracorporelle (PCE), discutés lors de la séance du 7 avril 2011, il a été précisé que l'absence d'informations dans le dossier sur le 8-MOP (référence à une autorisation indiquée ou documentation fournie permettant de s'assurer de sa qualité et de son innocuité) conduira à une question suspensive du fait de la criticité de ce produit pour le procédé de PCE. Ce point a été validé à l'unanimité des membres présents.