

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°29

Mercredi 17 novembre 2010 de 13 h 30 à 18 h 00

Titulaires		Suppléants (en face du nom du titulaire)	
Membres présents	Membres excusés	Membres présents	Membres excusés
M. DAZEY	Mme DESBOIS (EFS)	Mme RICHARD M. BOURIN (EFS)	Mme NOROL Mme DAMOUR
Mme DOSQUET	Mme DRENO M. HEYMANN M. LARGHERO	M. OLIVERO M. JOUSSEMET (vice-président)	M. MARTINAUD (Défense) Mme RIVIERE (asso Lupus)
M. PRUGNAUD (Président) Mme SABATIER	M. LATAILLADE (Défense) M. MALATERRE (AFM – représentant des associations d'usagers du système de santé) M. MAROLLEAU	M. FABREGUETTES M. CALMELS (vice-président)	M. MADDENS M. MILPIED
Membres de droit : Mme FAUCHER (ABM) Mme LABBE (représentante du DG de l'afssaps) Mme WILLAERT (DGS)	Membres de droit : Mme PERRIN (DGOS) M. SAMUEL (président CNBV)		

Afssaps
Personnes présentes
Mme DESANLIS Mme DUFFOUR Mme JAMBON Mme LOPES Mme LUCAS Mme MARESCOT Mme PANTERNE

I- Approbation du compte rendu de la séance du 12/10/2010

Le compte rendu de la commission n°28, qui a eu lieu le 12 octobre 2010, a été approuvé à l'unanimité des membres présents, sans modification.

II- Validation des indications des cellules CD34+ triées allogéniques issues du sang périphérique

Suite aux discussions lors de la commission n°27 du 14 septembre 2010, le libellé suivant avait été proposé par le secrétariat scientifique de la commission pour les indications thérapeutiques des cellules CD34+ triées allogéniques issues du sang périphérique :

- greffe allogénique déplétée en lymphocytes T
- réinjection de cellules CD34+ déplétées en lymphocytes T issues du même donneur, chez un patient allogreffé ayant présenté une GVH (Graft versus Host Disease).

Cette proposition a été discutée et modifiée à l'unanimité des membres présents, afin de couvrir toutes les complications entraînant une insuffisance médullaire. Le libellé suivant a été validé lors de la présente séance :

- greffe allogénique déplétée en lymphocytes T
- réinjection de cellules CD34+ déplétées en lymphocytes T issues du même donneur, chez un patient allogreffé ayant présenté des complications entraînant une insuffisance médullaire.

III- Discussion sur les CSH de sang de cordon

III-1- Présentation de la problématique, résumé et conclusions de la réunion du 4 octobre 2010

Les premiers dossiers de demande d'autorisation déposés à l'Afssaps pour des CSH de sang de cordon allogéniques non apparentées sont soit des dossiers déposés par des banques de sang de cordon, décrivant les étapes allant du prélèvement au stockage d'unités de sang de cordon (USC) cryoconservées, soit des dossiers déposés par des unités de thérapie cellulaire (UTC), décrivant les étapes allant de la décongélation d'USC congelées par des banques françaises ou étrangères à l'administration au patient. L'Afssaps a indiqué que cette présentation n'est pas en adéquation avec la réglementation française. En effet, ce sont les produits qui font l'objet d'une autorisation et non les procédés :

« ... les préparations de thérapie cellulaire font l'objet d'une autorisation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé après évaluation de leurs procédés de préparation et de conservation ainsi que de leurs indications thérapeutiques... » (article L. 1243-5 du Code de la Santé Publique).

L'Afssaps précise que les dossiers de demande d'autorisation de préparation de thérapie cellulaire (PTC) de CSH de sang de cordon devraient donc comporter des informations sur toutes les étapes allant du prélèvement au produit prêt à être administré, y compris lorsque le demandeur prépare la PTC à administrer à partir d'USC congelées par une autre banque.

Lors d'une réunion avec des banques de sang de cordon et FGM (France Greffe de Moelle), en date du 4 octobre 2010, les UTC avaient souligné leurs difficultés à obtenir les informations concernant les USC congelées qu'elles recevaient, qui peuvent provenir de différentes banques de sang de cordon françaises ou étrangères et sont accompagnées d'une documentation plus ou moins complète et hétérogène suivant les banques. Il avait donc été proposé lors de cette réunion de prévoir un mini-dossier contenant les renseignements critiques sur les cellules prélevées et congelées. Les UTC préparant des PTC de CSH de sang de cordon à partir d'USC congelées par des banques joindraient à leur demande d'autorisation de PTC, un mini-dossier pour chaque banque lui fournissant des USC congelées. Le contenu du mini-dossier sera défini en lien avec le RFSP (Réseau Français de Sang Placentaire).

Cette proposition a été discutée par la commission. Il a été indiqué qu'un certain nombre d'informations sur les USC congelées sont disponibles sur le registre FGM et que les renseignements à inclure dans les mini-dossiers seraient plus difficiles à obtenir pour les USC provenant de banques étrangères que de banques françaises, alors que celles-ci représentent 70% des USC utilisées en France.

Afin de définir les types de dossier de PTC qui feront l'objet des autorisations de CSH de sang de cordon et le contenu des dossiers à soumettre, il a été décidé que l'Afssaps préparerait un document de synthèse et de propositions, qui sera envoyé aux membres de la commission avant la réunion de la commission de décembre 2010.

III-2- Référentiel d'évaluation des CSH de sang de cordon congelées

- Discussion sur les points critiques

Il a été mentionné que seuls 2 procédés de préparation de CSH de sang de cordon allogéniques cryoconservées existent. Afin de définir les points critiques pour l'évaluation, un membre de la commission propose de contacter les 8 banques de

sang de cordon françaises membres du RFSP pour fournir à l'Afssaps la liste des critères établis par ce réseau pour la conservation d'une unité de sang de cordon.

Il a été indiqué qu'un contrôle de décongélation était important pour vérifier la qualité des produits mis en banque. L'absence de données de décongélation d'USC dans les dossiers fera donc l'objet d'une **question suspensive**. La rythmicité de ce contrôle de décongélation peut être variable suivant le niveau d'activité de la banque et l'absence d'informations à ce sujet fera l'objet d'une remarque non suspensive.

- Discussion sur les indications thérapeutiques

Du fait de l'absence de plusieurs cliniciens membres de la commission, il a été décidé de leur envoyer un e-mail avant la prochaine réunion pour leur demander si le libellé validé pour les indications des CSH allogéniques (issues du sang périphérique ou de la moelle osseuse) devait être modifié pour les CSH de sang de cordon. La définition des indications thérapeutiques sera inscrite à l'ordre du jour de la prochaine commission pour qu'il y ait un vote en séance.

IV- Validation des indications de la photochimiothérapie extracorporelle (PCE)

Il a été rappelé qu'un groupe de travail de l'Afssaps avait travaillé sur ce sujet en 2005. D'autre part, la HAS a publié des recommandations en mars 2010. Les indications suivantes sont adoptées à l'unanimité des membres présents de la commission :

La PCE est un traitement adjuvant en complément des stratégies thérapeutiques habituelles pour :

- Lymphomes cutanés à cellules T (LCCT) aux stades érythrodermiques III ou IVA avec un ou plusieurs critères mineurs suivants :
 - présence confirmée de clones T circulants
 - et/ou un taux de cellules de Sézary circulantes > 10% des lymphocytes circulants
 - et/ou un ratio CD4/CD8 > 10
- Maladie du greffon contre l'hôte : traitement curatif et préventif des GVHD, aiguës ou chroniques, sévères ou extensives, en cas de résistance ou de dépendance aux traitements initialement recommandés (corticostéroïdes) ou en cas d'effet indésirable des traitements immunosuppresseurs (chez les patients intolérants aux traitements corticostéroïdes)

Pour la transplantation d'organes, les cliniciens ont indiqué qu'il y avait peu de littérature validée et qu'il serait nécessaire d'impliquer des experts de ce domaine. Dans l'attente, les indications thérapeutiques de la PCE validées par la commission sont celles mentionnées ci-dessus et n'incluent pas la transplantation d'organes.

V- Evaluation des réponses reçues pour des dossiers en sursis à statuer

Note : Pour prendre connaissance des méthodes et référentiels d'évaluation de ces dossiers, se référer à la synthèse des recommandations émises par la Commission au 24/04/2010, publiée en annexe du compte-rendu de la séance n°24 du 27 avril 2010 (disponible sur le site internet de l'Afssaps).

CONFLITS D'INTERETS :

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

CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES ISSUES DU SANG PERIPHERIQUE AUTOLOGUES

Demandeur : CHU de Strasbourg

N° d'enregistrement : PPC11

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 aux questions suspensives formulées par courrier auprès de l'établissement, les réponses apportées sont satisfaisantes et permettent de proposer un avis favorable.

Vote : Avis favorable à l'unanimité des membres présents

CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES ISSUES DU SANG PERIPHERIQUE ALLOGENIQUES

N° d'enregistrement : PPC10

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 aux questions suspensives formulées par courrier auprès de l'établissement, les réponses apportées ne sont pas suffisantes pour délivrer un avis favorable, des demandes de clarification vont être adressées à l'établissement, le sursis à statuer est maintenu.

Vote : Maintien du sursis à statuer à l'unanimité des membres présents

N° d'enregistrement : PPC50

Conflits d'intérêt : trois membres 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.

Suite aux questions suspensives formulées par courrier auprès de l'établissement, les réponses apportées ne sont pas suffisantes pour délivrer un avis favorable, des demandes de clarification vont être adressées à l'établissement, le sursis à statuer est maintenu.

Vote : Maintien du sursis à statuer à l'unanimité des membres présents

VI- Evaluation des demandes d'autorisation procédé/produit

CONFLITS D'INTERETS :

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

CELLULES NUCLEES AUTOLOGUES ISSUES D'APHERESE IRRADIEES PAR UVA EN PRESENCE DE 8-METHOXYPORALENE (PCE)

Demandeur : EFS Bretagne – Site de Rennes

N° d'enregistrement : PPC122

Conflits d'intérêt : Madame Richard (Responsable de l'Unité Mixte de Thérapie Cellulaire et Tissulaire de l'EFS Rhône Alpes - site de Saint Ismier), Monsieur Bourin (Chef de Service au Laboratoire de Thérapie Cellulaire de l'EFS Pyrénées Méditerranée - site de Toulouse) 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) ne pouvant prendre part ni aux délibérations, ni au vote, en raison d'un conflit d'intérêt élevé du fait du 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. En effet, la technique de photochimiothérapie extra corporelle choisie est bien connue et pratiquée depuis de nombreuses années, les indications thérapeutiques revendiquées concordent avec les recommandations de la HAS, et les données présentées dans le dossier permettent de s'assurer de la qualité de la préparation de thérapie cellulaire.

Vote : Avis favorable à l'unanimité des membres présents