

Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins
Equipe thérapies innovantes

Compte-rendu de la Commission de Thérapie Génique et Cellulaire

Réunion du 11 septembre 2012

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

M. Bernard DAZEY

M. Dominique HEYMANN

M. Jérôme LARGHERO

Mme Florence SABATIER

Mme Anne FIALAIRE LEGENDRE (EFS)

Suppléants

Mme Marie-Jeanne RICHARD

Mme Françoise NOROL

M. Sylvain OLIVERO

Marcel JOUSSEMET (vice-président)

M. Stéphane MADDENS

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 (ANSM)

Liste des personnes invitées

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

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

Evaluateurs internes et secrétariat

Mme Marie-Thérèse DUFFOUR

Mme Stéphanie JAMBON

Mme Sabrina LOPES

Etaients absents :

Mme Christine DOSQUET
Mme Brigitte DRENO
M. Jean-Pierre MAROLLEAU

M. Bruno VARET

M. Jean-Jacques LATAILLADE (Défense)

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

Mme DAMOUR

M. Jean-Roch FABREGUETTES
M. Noël MILPIED

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

Un membre a suggéré que le terme « 8-MOP » soit remplacé par celui d'« agent photosensibilisant », qui est une terminologie plus générale, dans la partie III) Questions diverses ou points d'actualité – Point sur les systèmes de PCE.

Le compte-rendu de la Commission n°44 en date du 10 juillet 2012 est approuvé, dans son ensemble, après modification du point ci-dessus, à l'unanimité des membres présents.

II) Dossiers

Examen des dossiers

Dossier PPC157

Réponse projet de rejet

Produit : Cellules nucléées autologues issues d'aphérèse irradiées par UVA en présence de 8-méthoxypsoralène

Une personne présente un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC157 au motif qu'elle a un lien avec le demandeur. Elle a quitté la séance lors du traitement de ce dossier et n'a donc participé ni au débat, ni au vote.

Points délibératifs

Le service clinique actuellement en charge de la préparation des cellules nucléées autologues irradiées par UVA en présence de 8-MOP ne disposant pas des conditions de production conformes avec les bonnes

pratiques « tissus-cellules », le CHU de Marseille a proposé de confier cette préparation à l'unité de thérapie cellulaire du même hôpital qui réalise des préparations de thérapie cellulaire pour des essais cliniques.

Un report d'avis sur le dossier PPC157 a été décidé à l'unanimité des membres présents car le demandeur a indiqué que des modifications du procédé (changement du site de mise en œuvre) étaient en cours de mise en place et qu'un dossier actualisé serait envoyé à l'ANSM avant la fin de l'année 2012.

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 07 avril 2011 (disponible sur le site internet de l'ANSM).

Dossier PPC194

Nouvelle demande

Produit : Cellules souches hématopoïétiques de sang placentaire allogéniques intrafamiliales ayant subi une cryoconservation

Une personne présente un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC194 au motif qu'elle a un lien avec le demandeur. Elle 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 CSH issues de sang placentaire intrafamiliales. En effet, les nombreuses non-conformités relevées lors de la validation du procédé ne sont pas expliquées ni justifiées.

La Commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC194 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 08 mars 2011 (disponible sur le site internet de l'ANSM).

Dossier PPC198

Nouvelle demande

Demandeur : CHU de Nice

Produit : Cellules mononuclées issues du sang périphérique allogéniques

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 PPC198 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 permet de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des cellules mononuclées issues 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 PPC198 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 07 avril 2011 (disponible sur le site internet de l'ANSM).

Dossier PPC196

Nouvelle demande

Demandeur : EFS Ile-de-France - site de Créteil

Produit : Cellules souches hématopoïétiques de sang placentaire allogéniques intrafamiliales ayant subi une cryoconservation

Madame Fialaire-Legendre (Réfèrent Tissus/Cellules à la Direction Médicale de l'EFS Siège et personne responsable intérimaire Tissus/Cellules), Monsieur Dazey (Chef de Service Thérapie Cellulaire, Banque de Tissus et Banque de Sang de Cordon à l'EFS Aquitaine Limousin - site de Bordeaux) 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 PPC196 au motif que ces personnes travaillent à l'EFS. Elles se sont déconnectées 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 permet de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CSH de sang placentaire allogéniques intrafamiliales. En effet, le dossier est bien documenté et des données de validation sont présentées.

La Commission émet un avis favorable sur le dossier PPC196 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 08 mars 2011 (disponible sur le site internet de l'ANSM).

Dossier PPC187

Nouvelle demande

Demandeur : EFS Aquitaine Limousin - site de Bordeaux

Produit : Cellules souches hématopoïétiques de 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), Monsieur Dazey (Chef de Service Thérapie Cellulaire, Banque de Tissus et Banque de Sang de Cordon à l'EFS Aquitaine Limousin - site de Bordeaux) 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 PPC187 au motif que ces personnes travaillent à l'EFS. Elles se sont déconnectées 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 permet de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CSH de sang placentaire allogéniques non apparentées. En effet, le dossier est bien documenté et des données de validation sont présentées.

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

La Commission émet un avis favorable sur le dossier PPC187 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 07 décembre 2010 (disponible sur le site internet de l'ANSM).

Pour prendre connaissance du contenu du « mini-dossier », se référer aux recommandations émises par la Commission publiées dans le compte rendu de la séance n°31 du 8 février 2011 (disponible sur le site internet de l'ANSM).

Dossier PPC164

Réponses sursis à statuer

Produit : Cellules nucléées autologues issues d'aphérèse irradiées par UVA en présence de 8-méthoxypsoralène

Trois personnes présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC164 au motif qu'elles ont un lien avec le demandeur. Elles se sont déconnectées de la conférence téléphonique, 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 satisfaisantes et ne permettent pas de s'assurer de la maîtrise du procédé. En effet, les valeurs de prolifération lymphocytaire avant irradiation en présence de mitogènes sont faibles par rapport aux valeurs obtenues en routine lors des contrôles internes de qualité et aucune justification n'est apportée.

La Commission maintient un avis défavorable sur le dossier PPC164 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 07 avril 2011 (disponible sur le site internet de l'ANSM).

Dossier PPC171

Réponses sursis à statuer

Demandeur : EFS Ile-de-France - site de Créteil,

Produit : Cellules souches hématopoïétiques de 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), Monsieur Dazey (Chef de Service Thérapie Cellulaire, Banque de Tissus et Banque de Sang de Cordon à l'EFS Aquitaine Limousin - site de Bordeaux) 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 PPC171 au motif que ces personnes travaillent à l'EFS. Elles se sont déconnectées de la conférence téléphonique, 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 sont satisfaisantes et permettent de s'assurer de la maîtrise du procédé. En effet, les unités de sang placentaire (USP) allogéniques non apparentées sont toutes miniaturisées ; la congélation en sang total des USP est effectuée en cas de panne du processeur de réduction de volume. Des données de validation sur des USP non miniaturisées ont également été fournies.

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

La Commission émet un avis favorable sur le dossier PPC171 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 07 décembre 2010 (disponible sur le site internet de l'ANSM).

Pour prendre connaissance du contenu du « mini-dossier », se référer aux recommandations émises par la Commission publiées dans le compte rendu de la séance n°31 du 8 février 2011 (disponible sur le site internet de l'ANSM).

Dossier PPC155

Réponse projet de rejet

Demandeur : EFS Nord de France - site de Reims

Produit : Cellules souches hématopoïétiques de sang placentaire allogéniques intrafamiliales ayant subi une cryoconservation

Madame Fialaire-Legendre (Réfèrent Tissus/Cellules à la Direction Médicale de l'EFS Siège et personne responsable intérimaire Tissus/Cellules), Monsieur Dazey (Chef de Service Thérapie Cellulaire, Banque de Tissus et Banque de Sang de Cordon à l'EFS Aquitaine Limousin - site de Bordeaux) 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 PPC155 au motif que ces personnes travaillent à l'EFS. Elles se sont déconnectées de la conférence téléphonique, 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 sont satisfaisantes et permettent de s'assurer de la maîtrise du procédé. En effet, des données de congélation/décongélation sur 3 préparations de CSH de sang placentaire allogéniques intrafamiliales déclassées ont été fournies.

La Commission émet un avis favorable sur le dossier PPC155 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 08 mars 2011 (disponible sur le site internet de l'ANSM).

Dossier PPC94

Réponses questions non suspensives

Demandeur : EFS Aquitaine Limousin - site de Bordeaux

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), Monsieur Dazey (Chef de Service Thérapie Cellulaire, Banque de Tissus et Banque de Sang de Cordon à l'EFS Aquitaine Limousin - site de Bordeaux) 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 PPC94 au motif que ces personnes travaillent à l'EFS. Elles se sont déconnectées de la conférence téléphonique, lors du traitement de ce dossier ; et n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

Points délibératifs

Les réponses apportées aux questions non suspensives, adressées au demandeur avec la décision d'autorisation de la préparation de thérapie cellulaire, sont satisfaisantes.

La Commission émet un avis favorable sur les réponses aux questions non suspensives concernant le dossier PPC94 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'ANSM).

Dossier PPC39

Demande de modification de l'autorisation

Demandeur : EFS Alpes Méditerranée - site de Saint-Laurent du Var

Produit : Cellules souches hématopoïétiques issues du sang périphérique autologues cryoconservées

Madame Fialaire-Legendre (Réfèrent Tissus/Cellules à la Direction Médicale de l'EFS Siège et personne responsable intérimaire Tissus/Cellules), Monsieur Dazey (Chef de Service Thérapie Cellulaire, Banque de Tissus et Banque de Sang de Cordon à l'EFS Aquitaine Limousin - site de Bordeaux) 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 PPC39 au motif que ces personnes travaillent à l'EFS. Elles se sont déconnectées de la conférence téléphonique, lors du traitement de ce dossier ; et n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

Points délibératifs

Les données fournies, concernant une modification des conditions de transport, de stockage et de conservation, permettent de s'assurer de la stabilité des préparations de cellules souches hématopoïétiques (CSH) de sang périphérique autologues décongelées pendant 6h à 4-10°C.

La Commission émet un avis favorable sur la demande de modification concernant le dossier PPC39 à la majorité des membres présents (1 abstention, 0 vote contre).

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'ANSM).

Dossier PPC49

Demande de modification de l'autorisation

Produit : Cellules souches hématopoïétiques issues du sang périphérique allogéniques

Trois personnes présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC49 au motif qu'elles ont un lien avec le demandeur. Elles se sont déconnectées de la conférence téléphonique, lors du traitement de ce dossier ; et n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

Points délibératifs

Les données fournies, concernant une modification des conditions de transport, de stockage et de conservation, permettent de s'assurer de la stabilité des préparations de CSH de sang périphérique allogéniques décongelées pendant 6h à 4-10°C. En revanche, ces données ne démontrent pas la stabilité des produits frais transformés.

La Commission émet sur la demande de modification concernant le dossier PPC49, à la majorité des membres présents (1 abstention, 0 vote contre), d'une part un avis favorable pour les préparations de CSH périphériques allogéniques décongelées et d'autre part un avis défavorable pour les préparations de CSH périphériques allogéniques fraîches.

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'ANSM).

Dossier PPC137

Demande de modification de l'autorisation

Produit : Cellules mononuclées issues du sang périphérique allogéniques

Trois personnes présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC137 au motif qu'elles ont un lien avec le demandeur. Elles se sont déconnectées de la conférence téléphonique, lors du traitement de ce dossier ; et n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

Points délibératifs

Les données fournies, concernant une modification des conditions de transport, de stockage et de conservation, permettent de s'assurer de la stabilité des préparations de cellules mononuclées (CMN) issues du sang périphérique allogéniques décongelées pendant 6h à 4-10°C. En revanche, ces données ne démontrent pas la stabilité des produits frais transformés.

La Commission émet sur la demande de modification concernant le dossier PPC137, à la majorité des membres présents (1 abstention, 0 vote contre), d'une part un avis favorable pour les préparations de CMN décongelées et d'autre part un avis défavorable pour les préparations de CMN fraîches.

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 07 avril 2011 (disponible sur le site internet de l'ANSM).

Dossier PPC138

Demande de modification de l'autorisation

Produit : Cellules souches hématopoïétiques issues de moelle osseuse autologues

Trois personnes présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC138 au motif qu'elles ont un lien avec le demandeur. Elles se sont déconnectées de la conférence téléphonique, lors du traitement de ce dossier ; et n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

Points délibératifs

Les données fournies, concernant une modification des conditions de transport, de stockage et de conservation, ne permettent pas de s'assurer de la stabilité des préparations de cellules souches hématopoïétiques (CSH) issues de moelle osseuse autologues décongelées pendant 6h à 4-10°C.

La Commission émet un avis défavorable sur la demande de modification concernant le dossier PPC138 à la majorité des membres présents (1 abstention, 0 vote contre).

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 (disponible sur le site internet de l'ANSM).

Dossier PPC139

Demande de modification de l'autorisation

Produit : Cellules souches hématopoïétiques de sang placentaire allogéniques intrafamiliales ayant subi une cryoconservation

Trois personnes présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC139 au motif qu'elles ont un lien avec le demandeur. Elles se sont déconnectées de la conférence téléphonique, lors du traitement de ce dossier ; et n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

Points délibératifs

Les données fournies, concernant une modification des conditions de transport, de stockage et de conservation, ne permettent pas de s'assurer de la stabilité des préparations de cellules souches hématopoïétiques (CSH) de sang placentaire allogéniques intrafamiliales décongelées pendant 6h à 4-10°C.

La Commission émet un avis défavorable sur la demande de modification concernant le dossier PPC139 à la majorité des membres présents (1 abstention, 0 vote contre).

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 08 mars 2011 (disponible sur le site internet de l'ANSM).

III) Questions diverses ou points d'actualité

Rappel concernant le nouveau format de dossier de demande d'autorisation

Toute nouvelle soumission d'une demande d'autorisation procédé/produit doit être soumise à l'Agence sous le nouveau format de dossier décrit dans l'arrêté du 27 octobre 2011 fixant le contenu des dossiers de demandes d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation des activités relatives aux tissus, à leurs dérivés, aux cellules et aux préparations de thérapie cellulaire, et d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation de ces produits, publié au Journal Officiel de la République Française le 26 novembre 2011. A défaut, le dossier sera considéré comme non recevable.

Rappel concernant les dossiers de CSH de sang placentaire allogéniques non apparentées

Les unités de thérapie cellulaire (UTC) assurant uniquement la décongélation d'unités de sang placentaire (USP) peuvent déposer leur dossier à partir du moment où elles ont reçu un mini-dossier d'une banque de sang placentaire autorisée validé par la Commission. Elles n'ont pas à attendre d'avoir reçu tous les mini-dossiers de toutes les banques de sang placentaire. De plus, comme demandé dans le courrier de l'Agence du 08 juin 2011, elles doivent fournir un engagement précisant la liste des UTC qui leur ont envoyé un mini-dossier. Cette liste sera complétée au fur et à mesure, dès la réception des mini-dossiers par envoi d'un courrier à l'ANSM.

Par ailleurs, les UTC qui avaient déposé un dossier avant 2011, 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 incluant la liste des mini-dossiers qu'elles ont reçu, si le dossier déposé avant 2011 n'a pas subi de modification et 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'ANSM).