

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 18 octobre 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.....	10

Feuille d'émargement

Etaient présents :

Présidence

M. Jean-Louis PRUGNAUD (président)

Membres

Personnalités scientifiques

Titulaires

Bernard DAZEY

Mme Brigitte DRENO

M. Jérôme LARGHERO

Mme Florence SABATIER

Mme Anne FIALAIRE-LEGENDRE (EFS)

Suppléants

Mme Marie-Jeanne RICHARD

Mme Françoise NOROL

M. Sylvain OLIVERO

M. Marcel JOUSSEMET (vice-président)

M. Stéphane MADDENS

M. Jean-Roch FABREGUETTES

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)

M. Nicolas FERRY (Afssaps)

Mme. Béatrice WILLAERT (DGS)

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 Marie-Thérèse DUFFOUR

Mme Stéphanie JAMBON

Mme Sophie LUCAS

Etaient absents :

Mme Christine DOSQUET

M. Dominique HEYMANN
M. Jean-Pierre MAROLLEAU
M. Bruno VARET

M. Jean-Jacques LATAILLADE (Défense)

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

Mme Odile DAMOUR

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°37 en date du 13 septembre 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°37, la procédure d'évaluation des dossiers de demande d'autorisation de préparations de CSH médullaires autologues pour un usage en orthopédie a été évoquée. Il a été précisé que 4 experts orthopédistes ont été contactés par e-mail afin de donner leur accord pour se prononcer sur les indications thérapeutiques revendiquées dans les 3 dossiers déposés à l'Afssaps.

L'ABM a précisé que de nombreux patients reçoivent des CSH de moelle osseuse autologues préparées par des Unités de Thérapie Cellulaire (UTC) pour des indications orthopédiques qui ne sont pas clairement validées. Elle souhaiterait faire un état des lieux, afin de savoir dans quelles indications orthopédiques ces préparations de CSH ont été administrées. L'administration de CSH serait également pratiquée pour l'ischémie des membres inférieurs et pour l'infarctus du myocarde en dehors de protocole clinique.

Suite à cette discussion, les membres de la Commission ont, à nouveau, soulevé la problématique des cellules préparées et réinjectées au patient en péri-opératoire, comme les CSH médullaires autologues en orthopédie, sans intervention d'une UTC. Dans ce cadre, il a été rappelé que si les cellules ne quittent pas le bloc opératoire, elles ne constituent pas un produit de santé et ne sont donc pas du domaine de compétence de l'Afssaps.

II) Dossiers

Il a été rappelé que seules les indications thérapeutiques validées par la Commission de Thérapie Génique et Cellulaire sont autorisées et donc mentionnées dans le courrier d'autorisation de la préparation de thérapie cellulaire.

Dossier PPC37

Nouvelle demande

Produit : CSH de moelle osseuse autologues

Trois membres de la commission présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC37 au motif qu'ils ont un lien avec le demandeur. Ces trois 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, la méthode de lavage après décongélation n'est pas clairement indiquée et les données de validation présentées pour l'étape de décongélation sont incomplètes.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC37 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 PPC86

Nouvelle demande

Demandeur : EFS Pays de la Loire – Site d'Angers

Produit : CSH de moelle osseuse autologues

Madame Fialaire-Legendre (Réfèrent Tissus/Cellules à la Direction Médicale de l'EFS Siège et personne responsable intérimaire Tissus/Cellules), Madame Richard (Responsable de l'Unité Mixte de Thérapie Cellulaire et Tissulaire de l'EFS Rhône Alpes - site de Saint Ismier) 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 PPC86 au motif que ces personnes travaillent à l'EFS. Ils se sont déconnectés de la conférence téléphonique lors du traitement de ce dossier ; ils 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 moelle osseuse autologues. En effet, le dossier est bien documenté et des données de validation sont présentées.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC86 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 PPC150

Nouvelle demande

Demandeur : CHU d'Amiens

Produit : CSH du sang périphérique allogéniques

Monsieur Larghero (Responsable du Laboratoire de Thérapie Cellulaire de l'hôpital Saint Louis) présente un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC150 au motif qu'il existe une convention entre le Laboratoire de Thérapie Cellulaire de l'Hôpital Saint Louis et l'unité de thérapie cellulaire du CHU d'Amiens pour les

activités de thérapie cellulaire. M. Larghero 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 procédé est bien décrit et des données de validation sur des saignées sont présentées.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC150 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).

Le laboratoire HLA du demandeur étant en cours d'accréditation EFI, un courrier complémentaire sera envoyé au demandeur afin de lui demander de réaliser les typages HLA dans un autre laboratoire accrédité.

Dossier PPC151

Nouvelle demande

Demandeur : CHU d'Amiens

Produit : CSH de moelle osseuse autologues

Monsieur Larghero (Responsable du Laboratoire de Thérapie Cellulaire de l'hôpital Saint Louis) présente un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC151 au motif qu'il existe une convention entre le Laboratoire de Thérapie Cellulaire de l'Hôpital Saint Louis et l'unité de thérapie cellulaire du CHU d'Amiens pour les activités de thérapie cellulaire. M. Larghero 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 de moelle osseuse autologues. En effet, le procédé est bien décrit et des données de validation sur des saignées sont présentées.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC151 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 PPC152

Nouvelle demande

Produit : CSH de moelle osseuse autologues

Trois membres de la commission présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC152 au motif qu'ils ont un lien avec le demandeur. Ces trois 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 contrôles faisant l'objet de spécifications ne sont pas clairement présentés.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC152 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 PPC153

Nouvelle demande

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

Trois membres de la commission présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC153 au motif qu'ils ont un lien avec le demandeur. Ces trois 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 cellules mononucléées autologues issues d'aphérèse irradiées par UVA en présence de 8-methoxyosoralène. En effet, la durée d'irradiation n'est pas mentionnée et la gestion des greffons dont l'hématocrite est supérieur à 2% n'est pas clairement expliquée.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC153 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.

Dossier PPC154

Nouvelle demande

Produit : CMN issues du sang périphérique allogéniques

Trois membres de la commission présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC154 au motif qu'ils ont un lien avec le demandeur. Ces trois 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 CMN issues du sang périphérique allogéniques. En effet, aucune information n'est présentée concernant les étapes de congélation et de décongélation/lavage.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC154 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 PPC155

Nouvelle demande

Produit : CSH de sang placentaire allogéniques intrafamiliales ayant subi une cryoconservation

Trois membres de la commission présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC155 au motif qu'ils ont un lien avec le demandeur. Ces trois 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 sang placentaire allogéniques intrafamiliales. En effet, aucune référence à la détermination du groupe sanguin du sang placentaire et du receveur n'est mentionnée et aucune donnée de validation du procédé n'est présentée dans le dossier.

La commission émet un avis défavorable 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 8 mars 2011.

Dossier PPC61

Réponses projet de rejet

Demandeur : CHR de la Réunion

Produit : CSH du sang périphérique autologues cryoconservées

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 points soulevés lors de l'inspection du site et notifiés dans le courrier de projet de rejet sont satisfaisantes.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC61 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 PPC94

Réponses sursis à statuer

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), Madame Richard (Responsable de l'Unité Mixte de Thérapie Cellulaire et Tissulaire de l'EFS Rhône Alpes - site de Saint Ismier) 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 PPC94 au motif que ces personnes travaillent à l'EFS. Ils se sont déconnectés de la conférence téléphonique lors du traitement de ce dossier ; ils 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 validation de la sélection des cellules CD34+ avec l'appareil

CliniMACS, en utilisant des CSH de sang placentaire décongelées comme source de cellules, sont présentées. De plus, l'efficacité de la déplétion en CD3+ après sélection des cellules CD34+ est systématiquement vérifiée et le nombre de cellules CD3+ après tri est indiqué.

La commission émet un avis favorable sur 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'Afssaps).

Dossier PPC103

Réponses sursis à statuer

Produit : Cellules CD34+ triées issues du sang périphérique allogéniques

Trois membres de la commission présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC103 au motif qu'ils ont un lien avec le demandeur. Ces trois 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

Les réponses apportées aux questions suspensives ne permettent pas de s'assurer de la maîtrise du procédé. En effet, aucune nouvelle sélection n'a été réalisée depuis 2002 et la numération des cellules CD3 n'a pas été réalisée sur les 17 sélections réalisées entre 1999 et 2002.

La commission maintient un avis défavorable sur le dossier PPC103 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).

Suite à l'avis défavorable de la Commission, certains membres ont proposé de rédiger une note pour le Directeur Général afin de l'informer de cette 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. Ce point sera ré-abordé lors d'une prochaine Commission.

Dossier PPC119

Réponses sursis à statuer

Demandeur : EFS Centre Atlantique – Site de Poitiers

Produit : CSH de moelle osseuse allogéniques

Madame Fialaire-Legendre (Réfèrent Tissus/Cellules à la Direction Médicale de l'EFS Siège et personne responsable intérimaire Tissus/Cellules), Madame Richard (Responsable de l'Unité Mixte de Thérapie Cellulaire et Tissulaire de l'EFS Rhône Alpes - site de Saint Ismier) 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 PPC119 au motif que ces personnes travaillent à l'EFS. Ils se sont déconnectés de la conférence téléphonique lors du traitement de ce dossier ; ils 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 de l'étape de déplasmatisation ont été corrigées et des données cliniques renseignant la qualité de la prise de greffe ont été fournies. De plus, le volume de

globules rouges/kg en cas de désérythrocytation pour incompatibilité ABO majeure est défini comme critère de libération et une spécification pour ce contrôle est indiquée.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC119 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 PPC128

Réponses sursis à statuer

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

Trois membres de la commission présentent un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC128 au motif qu'ils ont un lien avec le demandeur. Ces trois 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

Les réponses apportées aux questions suspensives sont insuffisantes et ne permettent pas de s'assurer de la maîtrise du procédé. En effet, les valeurs d'hématocrite pour les produits testés ne sont pas présentées dans les données de validation du test de transformation lymphoblastique. De plus, il n'est pas clairement précisé si la dose d'irradiation peut être réglée sur l'appareil d'illumination Macogenic.

La commission maintient un avis défavorable sur le dossier PPC128 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.

III) Questions diverses ou points d'actualité

Point d'information sur l'évaluation interne des dossiers avant passage en Commission de Thérapie Génique et Cellulaire

Afin d'accélérer le passage en Commission des dossiers de demande d'autorisation de préparations de thérapie cellulaire, un « pre-screening » de ces dossiers est réalisé par les évaluateurs internes par rapport aux points critiques définis par types cellulaires. Si des informations sont manquantes ou très incomplètes, un e-mail sera envoyé au demandeur pour lui demander de compléter son dossier et de soumettre un nouveau dossier complet. Dans l'attente, le dossier ne sera ni évalué en interne ni passé en Commission.

D'autre part, la grille d'évaluation ne sera plus complétée par les évaluateurs internes avec les éléments de réponses au sursis à statuer. La grille d'évaluation initiale sera envoyée à l'expert externe, afin de la compléter s'il est d'accord.

Par ailleurs, le courrier de demande d'informations complémentaires notifié au demandeur ne contiendra que la liste des questions suspensives, afin d'accélérer l'envoi des courriers en évitant une revue systématique par l'unité de Sécurité Virale qui n'a généralement pas de questions suspensives. Les questions non suspensives soulevées lors de l'évaluation seront uniquement notifiées au moment de la décision d'autorisation de la préparation de thérapie cellulaire.

Un membre de la commission a souhaité que les évaluateurs internes ne lisent plus le résumé de la grille d'évaluation du dossier mais qu'ils ne présentent que les points sujets à discussions et non l'ensemble du dossier.

Proposition de loi Warsmann concernant la simplification du régime d'autorisation pour les préparations de thérapie cellulaire

Une proposition de loi sur la simplification du droit et l'allègement des démarches administratives a été déposée par Monsieur le député Warsmann. L'article 91 concerne la simplification des procédures d'autorisations administratives relatives à la thérapie cellulaire.

Le texte simplifie le régime d'autorisation applicable pour la mise en œuvre des préparations de thérapie cellulaire en regroupant en une autorisation unique, les autorisations, initialement distinctes, portant sur l'activité des établissements et sur le procédé/produit. L'autorisation d'activité d'importation et/ou d'exportation de ces produits disparaît. Pour rappel, les produits doivent faire l'objet d'une autorisation pour leur importation s'ils ne sont pas autorisés par une autorité compétente d'un Etat membre de l'Union Européenne dans lequel ils sont fabriqués. L'autorisation délivrée par leur Etat membre les dispense d'une autorisation délivrée par l'Afssaps. Dans tous les cas, les produits préparés et importés d'un Etat Tiers doivent être autorisés par l'Afssaps.

Cette disposition, votée par le Parlement le 12 octobre 2011, est maintenant en cours d'examen par le Sénat.