



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

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°30

Mardi 7 décembre 2010 de 13 h 30 à 17 h 00

Titulaires		Suppléants (en face du nom du titulaire)	
Membres présents	Membres excusés	Membres présents	Membres excusés
M. DAZEY Mme DESBOIS (EFS)		M. BOURIN (EFS)	Mme RICHARD
Mme DRENO	Mme DOSQUET		Mme NOROL Mme DAMOUR M. OLIVERO
M. LARGHERO	M. HEYMANN	M. JOUSSEMET (vice-président)	M. MARTINAUD (Défense) M. MADDENS M. FABREGUETTES
M. PRUGNAUD (Président) Mme SABATIER M. VARET M. MALATERRE (AFM – représentant des associations d'usagers du système de santé)	M. LATAILLADE (Défense) M. MAROLLEAU	M. CALMELS (vice-président)	M. MILPIED Mme RIVIERE (asso Lupus)
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 JACOB Mme LOPES Mme LUCAS Mme PANTERNE

I- Approbation du compte rendu de la séance du 17/11/2010

Le compte rendu de la commission n°29, qui a eu lieu le 17 novembre 2010, a été approuvé à l'unanimité des membres présents, dans son ensemble.

II- Validation des indications des CSH de sang de cordon allogéniques

Le libellé défini pour les CSH allogéniques périphériques et de moelle osseuse a été rappelé :

« Reconstitution hématopoïétique et immunitaire dans le cadre du traitement des hémopathies malignes, des aplasies médullaires et de certaines pathologies constitutionnelles »

Cette indication avait été soumise aux cliniciens membres de la commission par courriel préalablement à la réunion du 7 décembre afin de s'assurer que ce libellé convenait. Celui-ci a été validé par les cliniciens et l'indication a ensuite été approuvée à l'unanimité des membres présents lors de la séance du 7 décembre. Elle sera mentionnée dans les autorisations comme suit :

« **Reconstitution hématopoïétique et immunitaire dans le cadre du traitement des hémopathies malignes, des aplasies médullaires et de certaines pathologies constitutionnelles** ».

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

CONFLITS D'INTERETS :

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

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'Affsaps).

CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES ISSUES DU SANG PERIPHERIQUE ALLOGENIQUES

Demandeur : CHRU de Montpellier

N° d'enregistrement : PPC81

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. En effet, les pratiques présentant des risques pour la sécurité du receveur et pour la qualité du produit (possibilité de pratiquer une plasmaphérèse du receveur et possibilité de réaliser une désérythrocytation sur gradient de Ficoll) ne sont plus envisagées.

Vote : Avis favorable à l'unanimité des membres présents

CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES MEDULLAIRES ALLOGENIQUES

Demandeur : Hôpital Saint Louis

N° d'enregistrement : PPC70

Conflits d'intérêt : Monsieur Larghero (Responsable du Laboratoire de Thérapie Cellulaire de l'hôpital Saint-Louis) 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, a 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 sont satisfaisantes et permettent de proposer un avis favorable. En effet, les données de validation du procédé, qui n'étaient pas présentées dans le dossier initial, ont été fournies.

Vote : Avis favorable à l'unanimité des membres présents

IV- Discussion sur les CSH de sang placentaire

IV-1- Résumé de la réunion du 17/11/10 et propositions de l'Afssaps

Il a été rappelé que la logique des autorisations délivrées par l'Afssaps au titre de l'article L. 1243-5 du code de la Santé Publique est de s'appliquer aux préparations de thérapie cellulaire destinées à être utilisées dans des indications thérapeutiques définies. Cela se traduit par la soumission d'un dossier unique décrivant la totalité du processus d'élaboration du produit (du prélèvement au produit destiné à être administré) afin d'apporter la démonstration de la connaissance de l'ensemble des informations portant sur le produit que l'UTC délivre. Ainsi, ont été déclarés non recevables les dossiers décrivant uniquement les étapes de décongélation d'unités de sang placentaire (USP) congelées par d'autres UTC ayant une activité de préparation et conservation de sang placentaire. En effet, ces dossiers ne contiennent que la description d'une partie du procédé (décongélation pour l'administration) et aucune donnée sur les étapes réalisées en amont (du prélèvement à la cryoconservation)

Sur le plan pratique, l'Afssaps propose une stratégie en trois phases, pour remplir l'objectif qui est de délivrer le plus rapidement possible les autorisations des CSH d'origine placentaire.

Il a été décidé que les demandes d'autorisation de CSH de sang placentaire allogéniques intrafamiliales et de CSH de sang placentaire allogéniques non apparentées feraient l'objet d'un même dossier, car les procédés de préparation et les indications thérapeutiques sont identiques.

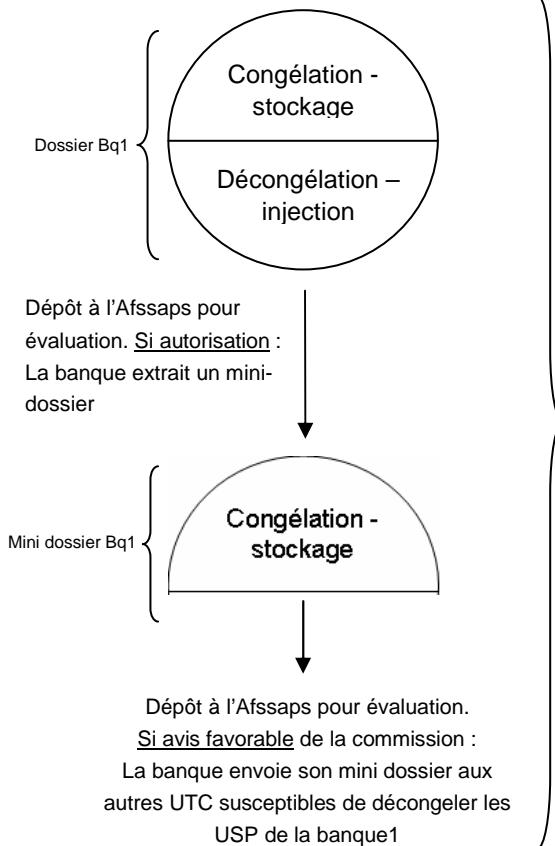
Deux format-type de dossiers qui pourraient être soumis à autorisation ont été présentés par l'Afssaps, avec les arguments en faveur et contre l'une ou l'autre option : soit un dossier décrivant « le produit décongelé », soit un dossier décrivant « le produit congelé » (les étapes de décongélation et conditionnement étant alors considérées comme des modalités d'utilisation). Après débat, l'autorisation du produit décongelé est celle qui s'impose, ne serait ce que parce que les pratiques de décongélation sont variables d'une UTC à l'autre.

Stratégie de dépôt des dossiers :

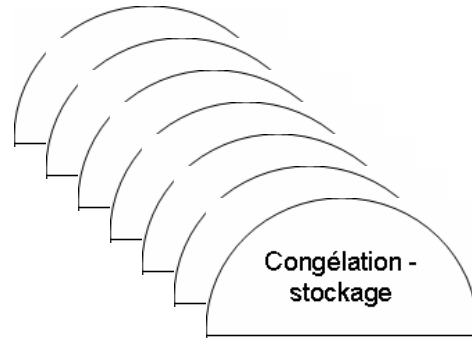
1) Tout d'abord, les UTC assurant la congélation et la décongélation d'USP, ci-dessous appelées « UTC assurant la totalité des activités de banque de sang placentaire », déposent leur propre dossier. Celui-ci comprend la description de **toutes les étapes de préparation des USP allogéniques intrafamiliales (IF) et non apparentées réalisées par l'UTC (du prélèvement à l'administration au patient)**. Lors de greffes non apparentées, la décongélation par une UTC d'un produit qu'elle a elle-même congelé est un cas très peu fréquent, néanmoins sa description est nécessaire pour délivrer les premières autorisations « produits ».

L'UTC assurant la totalité de la préparation de CSH de sang placentaire sera en mesure d'extraire de son dossier initial un « mini-dossier » comprenant les informations essentielles sur les étapes allant du prélèvement à la congélation. Ce « mini-dossier » sera soumis à l'Afssaps pour évaluation et examiné par la commission TG-TC. Le contenu du mini-dossier aura été préalablement défini par l'Afssaps après avis de la commission. Si le « mini-dossier » de l'UTC assurant la totalité des activités de banque de sang placentaire reçoit un avis favorable, il pourra être mis à disposition de l'ensemble des autres UTC françaises susceptibles de recevoir et de décongeler les USP cryoconservées provenant de l'UTC ayant congelé le sang placentaire. Les modalités de dépôt des mini-dossiers seront discutées lors d'une prochaine réunion de la commission.

Dossiers provenant des UTC assurant la totalité des activités de banque de sang placentaire (USP non apparentées et IF)



Les N UTC françaises assurant la totalité des activités de banque de sang placentaire suivent ce schéma et N « mini-dossiers » sont constitués :



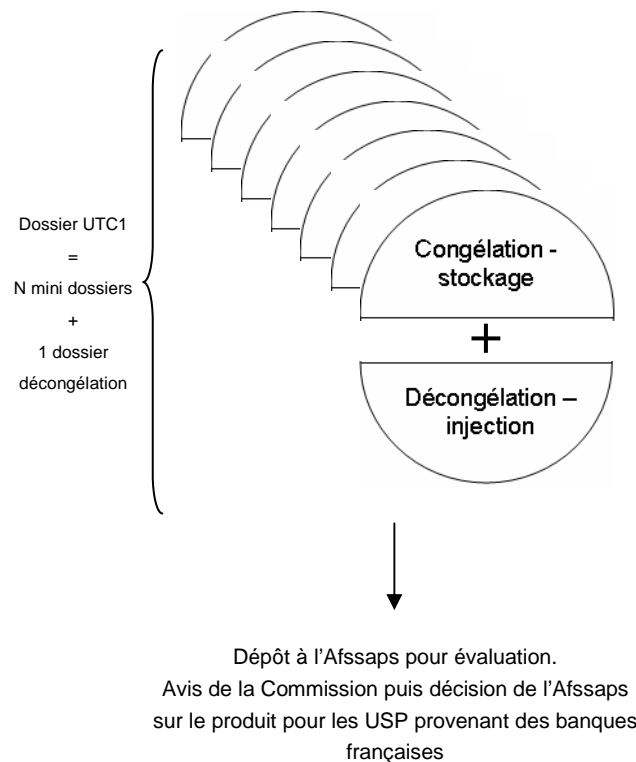
Chaque UTC qui décongèle des USP provenant des N UTC assurant la totalité des activités de banque de sang placentaire reçoit ces N « mini-dossiers »

2) Une fois que les « mini-dossiers » portant sur les USP conservées en France auront été établis, les UTC ne réalisant que les étapes de décongélation pourront compléter leur dossier avec les « mini-dossiers » leur permettant d'avoir connaissance des informations essentielles sur les produits congelés qu'elles reçoivent des UTC françaises assurant la totalité des activités de banque de sang placentaire. Les UTC ne réalisant que l'étape de décongélation pourront envoyer leur dossier de demande d'autorisation. Ce dossier comprendra la description des étapes allant de la décongélation à l'administration, ainsi que les différents « mini-dossiers » reçus des différentes UTC françaises assurant la totalité des activités de banque de sang placentaire.

Remarque : il est nécessaire que les UTC assurant la totalité des activités de banque de sang placentaire aient obtenu leur autorisation « produit » avant que les UTC qui décongèlent ne déposent leur demande d'autorisation « produit ». En effet, dans le cas contraire, le dossier déposé par une UTC assurant la totalité des activités de banque de sang placentaire pourrait faire l'objet d'un sursis à statuer, alors que le dossier de l'UTC qui décongèle, basé en partie sur le mini-dossier de l'UTC en sursis à statuer, pourrait avoir un avis favorable.

La soumission d'un grand nombre de « mini-dossiers » identiques par les différentes UTC a été identifiée comme une difficulté logistique. La possibilité de faire référence, sous forme d'un engagement, à des « mini-dossiers » ayant reçu un avis favorable a été discutée. Cette proposition sera soumise à approbation de la commission lors de la prochaine séance.

Dossiers provenant des UTC réalisant
uniquement la décongélation



Concernant les UTC françaises déjà titulaires d'une autorisation « produit » pour les USP qu'elles congèlent et qui souhaitent décongeler des USP venant d'autres UTC, elles complètent leur dossier initial (via une demande de modification), une fois qu'elles ont reçus les « mini-dossiers » des autres UTC assurant la totalité des activités de banque de sang placentaire. Leur autorisation « produit » sera alors étendue aux USP congelées par d'autres UTC françaises.

Le contenu des « mini-dossiers » devra être défini de manière précise et sera étudié lors d'une prochaine réunion de la commission.

A l'issue de ces deux premières phases, qui devraient être rapides, toutes les UTC françaises, qu'elles assurent ou non la totalité des activités de banque de sang placentaire, seront titulaires d'une autorisation de PTC, qui pourra ultérieurement être complétée pour les USP reçues de l'étranger.

3) Dans un troisième temps, la stratégie des « mini-dossiers » sera appliquée pour les USP congelées par des UTC étrangères assurant la totalité des activités de banque de sang placentaire afin de délivrer à terme des autorisations « produit » qui couvriront les produits obtenus à partir d'USP françaises et étrangères. Le travail d'élaboration de « mini-dossiers » correspondant à des USP conservées par des UTC étrangères sera réalisé en collaboration avec le réseau français de sang placentaire et FGM. Ces mini-dossiers seront demandés aux différentes UTC étrangères fournissant des USP congelées. Ces « mini-dossiers » pourront être partagés entre les différentes UTC pour préparer leurs dossiers de demande autorisation. L'obtention d'une autorisation « produit » couvrant les USP en provenance de l'étranger permettra aux UTC de demander une autorisation pérenne d'importation.

Il a été souligné que pour les UTC étrangères, les différents points à renseigner devraient l'être sous forme d'un questionnaire très précis, afin d'éviter des demandes ultérieures d'explication ou de justification.

L'objectif est de pouvoir, du moins pour les principales UTC étrangères, alléger la procédure de demande d'autorisation au cas par cas. Néanmoins, il a été rappelé qu'il sera toujours possible d'avoir recours à des autorisations d'importation en situation d'urgence, par dérogation en application du dernier alinéa de l'article L. 1245-5 du code de la santé publique. L'attention des UTC important des CSH est attirée sur le fait que l'arrêté du 28 octobre 2008 prévoit que les informations à

soumettre, même en situation d'urgence, portent non seulement sur les sérologies, mais aussi sur les informations essentielles portant sur les produits et le procédé.

La commission souhaite réfléchir à ces propositions avant de se prononcer. Celles-ci seront rediscutées lors de la prochaine séance.

IV 2- Référentiel d'évaluation des CSH de sang placentaire allogéniques ayant subi une cryoconservation

(voir synthèse dans le tableau 1 annexé au présent compte-rendu)

L'ensemble des points suivants s'appliquera pour les dossiers de demande d'autorisation déposés par les UTC ayant une activité de banque de sang placentaire. Pour les UTC réalisant la décongélation d'USP congelées par d'autres UTC, le contenu du mini-dossier couvrira les étapes allant du prélèvement au stockage des USP congelées. Les points suivants ont été identifiés par la commission comme nécessitant soit une question suspensive, soit une remarque non suspensive.

- Groupage ABO et typage HLA
 - o Le dossier doit faire référence à la détermination du groupe sanguin du sang de cordon et du typage HLA du sang de cordon et de la mère
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une question suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**

- Description du procédé
 - o Le dossier doit préciser la ou les étapes de transformation, la technique de miniaturisation éventuellement utilisée, ainsi que la description de celle-ci. Les modes opératoires de cryoconservation et de décongélation doivent également être décrits.
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une remarque non suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**

 - o Il n'y a pas de valeur consensus pour les rendements attendus en cellules nucléées totales et/ou en CD34 après réduction de volume ou après décongélation. Néanmoins, les rendements attendus doivent être indiqués et les valeurs proposées seront évaluées au cas par cas.
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une remarque non suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**

- Validation du procédé
 - o La cryoconservation doit être validée préalablement et des données de décongélation d'USP doivent être fournies afin de s'assurer de la maîtrise de cette étape.
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une question suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**

 - o Une fréquence de test de décongélation d'USP doit être définie afin de vérifier périodiquement que le procédé de cryoconservation et de stockage est bien maîtrisé.
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une remarque non suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**

- Contrôles du produit de départ
 - o Il est vivement recommandé de vérifier la viabilité des CD34+ à réception du prélèvement afin d'en contrôler la qualité.
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une remarque non suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**

- Contrôles du produit fini congelé
 - o Une spécification doit être définie pour le nombre de CD34 ($> 1.8.10^6$ cellules), sur le contrôle bactériologique (négatif) et sur l'électrophorèse de l'hémoglobine (normale ou hétérozygote), suivant les critères du RFSP
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une question suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**

- Contrôles du greffon décongelé, lavé ou non
 - o Des contrôles qualité doivent être réalisés sur le greffon décongelé

→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une question suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**

- Une spécification doit être définie au minimum pour la viabilité des CD34

→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une question suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**

- Stabilité du greffon

- Produit décongelé : une étude de stabilité serait intéressante à fournir, comme pour les autres types cellulaires

→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une remarque non suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**

- PTA

- Des informations sur le statut des PTA et des produits utilisés doivent être fournies, comme pour les autres types de CSH.

V- 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 SOUCHES HEMATOPOIETIQUES ISSUES DE SANG DE CORDON ALLOGENIQUES NON APPARENTEES EN BANQUE

Demandeur : EFS Centre Atlantique – Site de Poitiers

N° d'enregistrement : PPC118

Conflits d'intérêt : Madame Desbois (Médecin Responsable Unité Ingénieur Cellulaire et tissulaire et responsable pôle ICT DMS siège EFS), 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, le procédé et le produit sont décrits de manière exhaustive et les données de validation fournies permettent de s'assurer de la maîtrise du procédé.

Vote : Avis favorable à l'unanimité des membres présents

Tableau 1 : POINTS CRITIQUES CSH DE SANG PLACENTAIRE

ELEMENTS DU DOSSIER	POINTS A DISCUTER	POINT CRITIQUE*		REMARQUE NON SUSPENSIVE		COMMENTAIRES
		OUI	NON	OUI	NON	
Groupage ABO	Le dossier doit faire référence à la détermination du groupe sanguin du sang de cordon	X				Critère RFSP
Typage HLA	Le dossier doit faire référence à la détermination du typage HLA du sang de cordon et de la mère	X				Critère RFSP
Description du procédé	Réduction de volume Rendements attendus après réduction de volume	X				Au minimum, les transformations réalisées (y compris la cryoconservation) doivent être mentionnées. Les techniques utilisées doivent être décrites
	Cryoconservation	X		X		
	Décongélation Rendements attendus après décongélation	X	X	X		
Développement/ validation du procédé	Absence de données de décongélation d'USP Fréquence des tests de décongélation d'USP	X	X	X		Fréquence à définir en fonction de l'activité de la banque
Contrôles du produit de départ	Spécification sur la viabilité		X	X		Il est préconisé de contrôler au minimum la viabilité des CD34+
Contrôles du produit fini congelé	Spécification sur le nombre de CD34 : > 1,8.10⁶ Spécification sur la viabilité Spécification sur le nombre de CNT Spécification sur le nombre de CFU-GM Spécification sur le contrôle bactériologique : négatif Electrophorèse de l'Hb : normale ou hétérozygote	X	X	X	X	Critère RFSP Le nombre de CNT doit être renseigné (RFSP) CFU-GM renseignés à la demande du médecin greffeur (RFSP) Critère RFSP Critère RFSP
Contrôles du greffon décongelé +/- lavé	Spécification sur le nombre de CD34 par poche et/ou par kg (valeur usuelle 1.10 ⁵ /kg) Spécification sur la viabilité (valeur consensus ?) Spécification sur le nombre de CNT (valeur usuelle 2.10 ⁷ /kg)	X	X	X	X	Des contrôles qualité doivent être réalisés sur le greffon Il faut avoir au minimum une spécification définie pour la viabilité
Stabilité du greffon	Absence de données de stabilité du produit décongelé		X	X		Comme pour les autres types cellulaires
PTA	Informations sur les PTA		X	X		Comme pour les autres types cellulaires
*point conduisant à une question suspensive si non ou mal renseigné						