

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 8 mars 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.....	9
Tableau 1	10

Feuille d'émargement

Etaient présents :

Présidence

M. Jean-Louis PRUGNAUD (président)

Membres

Personnalités scientifiques

Titulaires

M. Bernard DAZEY Mme
Mme Christine DOSQUET
Mme Brigitte DRENO

M. Jérôme LARGHERO
Mme Florence SABATIER
M. Jean-Jacques LATAILLADE (Défense)

Suppléants

Marie-Jeanne RICHARD
Mme Françoise NOROL

M. Sylvain OLIVERO

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 (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
Mme Sophie LUCAS
Mme Sabrina LOPES

Etaient absents :

Mme Isabelle DESBOIS (EFS)

M. Dominique HEYMANN

M. Jean-Pierre MAROLLEAU

M. Bruno VARET

Mme Michèle PERRIN (DGOS)

M. Didier SAMUEL (président CNBV)

M. Philippe BOURIN (EFS)

Mme Odile DAMOUR

M. Marcel JOUSSEMET (vice-président)

M. Christophe MARTINAUD (Défense)

M. Stéphane MADDENS

M. FABREGUETTES

M. Noël MILPIED

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°31 en date du 8 février 2011 est approuvé à l'unanimité des membres présents, dans son ensemble.

II) Dossiers

Questions générales

1- Contenu du mini-dossier pour les cellules souches hématopoïétiques (CSH) de sang placentaire préparées en France

Note : Pour prendre connaissance de l'ensemble de la discussion sur les CSH de sang placentaire, se référer aux comptes-rendus de la commission des séances n°29 du 17/11/2010, n°30 du 07/12/2010 et n°31 du 08/02/2011.

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

Ce document a été analysé par l'Afssaps 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 (DIE) ;
- avec les exigences réglementaires en matière de sécurité virale et microbiologique (DEMEB, unité de Sécurité Virale) ;
- avec les exigences réglementaires en matière de procédé (DEMEB, unité des produits biologiques à effet thérapeutique).

Selon les termes de l'arrêté du 14 mai 2010 précité, ce document correspondrait au « certificat de validation du produit fini ».

Concernant les exigences réglementaires en matière de qualification biologique du don, ce document devra être conforme à l'arrêté du 23 décembre 2010 relatif aux modalités d'exécution des analyses de biologie médicale pour la recherche de marqueurs infectieux sur les éléments et produits du corps humain. A noter que ce nouveau texte prévoit que les USP déjà congelées puissent être utilisées si la réglementation antérieure a été appliquée, sans que les dépistages génomiques viraux pour VIH-1, VHB et VHC soient réalisés. La problématique des USP congelées par des UTC étrangères pour lesquelles il n'y a eu ni quarantaine, ni dépistage génomique viral (DGV) a été posée.

Concernant les exigences réglementaires en matière de procédé, ce document comprend la majeure partie des informations attendues dans le mini-dossier proposé et adressé aux membres de la commission avant la réunion du 8 février 2011 (document publié en annexe du compte-rendu de la séance n°31 du 08 février 2011, disponible sur le site internet de l'Afssaps). Les points manquants ont été signalés aux membres de la Commission.

- Concernant le typage HLA :
 - o Le nom du laboratoire réalisant le typage HLA et son accréditation EFI doivent être mentionnés.
 - o Il doit être précisé que le typage HLA est réalisé sur le sang placentaire et sur le sang maternel.
- Concernant le procédé de préparation :
 - o Les noms des appareils utilisés au cours du procédé doivent être indiqués.
 - o Le type de congélation (descente progressive en température ou non) doit être défini.
- Concernant les produits thérapeutiques annexes (PTA) : le nom commercial et le statut (AMM, autorisation PTA, marquage CE...) de ces produits doivent être précisés.

La pertinence des informations sur ces produits à détailler dans le mini-dossier a été discutée. Il a été indiqué que le maximum d'informations sur les matières premières présentes dans le procédé doit y figurer afin de garantir la sécurité du produit administré.

- Concernant les contrôles et les spécifications des CSH de sang placentaire allogéniques :
 - o Pour chaque paramètre étudié, la technique utilisée, les valeurs attendues et l'étape de réalisation de cette analyse doivent être indiquées. Pour la viabilité, le type de cellule étudié devra être précisé (cellules nucléées totales, cellules CD45+, cellules CD34+).
 - o Les rendements de décongélation définis par l'UTC assurant la congélation ainsi que les résultats de préparations (avec les moyennes et les écarts-types des données habituellement obtenues) doivent être transmis.

Le contenu du mini-dossier a donc été rappelé et approuvé par l'ensemble des membres de la Commission. Dans le cadre des demandes d'autorisation de préparations de CSH de sang placentaire allogéniques non apparentées, ces données pourront être transmises via le certificat de validation du produit fini basé sur le format demandé dans le cadre de l'accréditation FACT, ou via un quelconque autre document comprenant toutes les informations demandées.

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

(Une synthèse de l'ensemble des points critiques est présentée dans le tableau 1 situé en annexe du présent compte-rendu)

Tout d'abord, il convient de rappeler ce que recouvre la notion de point critique ; il s'agit d'élément du dossier conduisant à une question suspensive s'il n'est pas ou est mal renseigné.

Les points critiques identifiés pour les CSH de sang placentaire allogéniques non apparentées ayant subi une cryoconservation sont publiés dans le compte rendu de la séance n°30 du 7 décembre 2010 (disponible sur le site internet de l'Afssaps).

L'ensemble des informations suivantes devront être renseignées dans les dossiers de demande d'autorisation de préparations de CSH de sang placentaire allogéniques à visée intrafamiliale.

- Groupage ABO et typage HLA

- 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
 - Le dossier doit préciser la ou les étapes de transformation. Les modes opératoires de cryoconservation et de décongélation doivent également être décrits.
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une question suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier.**
 - Il n'y a pas de valeur consensus pour les rendements attendus en cellules nucléées totales et/ou en CD34 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
 - 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. Ces données peuvent être obtenues à partir d'USP déclassées.
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une question suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier.**
- Contrôles du produit fini congelé
 - Le nombre de CD34, la viabilité et la bactériologie doivent être déterminés. Ces contrôles doivent figurer dans le dossier.
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une remarque non suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier.**
- Contrôles du greffon décongelé, lavé ou non
 - Des contrôles de 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 du greffon décongelé.
→ **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.**
- Produits Thérapeutiques Annexes (PTA)
 - Des informations sur le statut des PTA et des produits utilisés doivent être fournies, comme pour les autres types de CSH.
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une remarque non suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier.**

Les indications thérapeutiques des CSH de sang placentaire allogéniques, qu'elles soient intrafamiliales ou non apparentées, ont été validées lors de la séance de la commission du 7 décembre 2010 :

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

Examen des dossiers

Dossier PPC104

Nouvelle demande

Produit : Cellules CD34+ triées allogéniques issues de la moelle osseuse

Deux membres présentant un conflit d'intérêt s important sur le dossier PPC104, lié au lien avec le demandeur, ont quitté la séance lors du traitement de ce dossier, et n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

Points délibératifs

Le dossier présenté par le demandeur est difficile à déchiffrer car beaucoup de données ne sont pas pertinentes pour la demande. Le dossier décrit également les CSH allogéniques issues de la moelle osseuse non triées. Les informations concernant spécifiquement l'immunosélection CD34+ sont donc difficiles à identifier. De plus, les étapes de transformation de la moelle osseuse ne sont pas clairement présentées, les spécifications propres aux cellules CD34+ triées sont absentes et les données de validation sont insuffisantes.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC104 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 PPC131

Nouvelle demande

Produit : Cellules CD34+ triées allogéniques issues de la moelle osseuse

Deux membres présentant un conflit d'intérêt s important sur le dossier PPC131, lié au lien avec le demandeur, ont quitté la séance lors du traitement de ce dossier, et n'ont donc participé ni au débat, ni au vote.

Points délibératifs

Le dossier présenté par le demandeur est difficile à lire car beaucoup de données ne sont pas pertinentes à la demande. Le dossier décrit également les CSH allogéniques issues de la moelle osseuse non triées. Les informations concernant spécifiquement l'immunosélection CD34+ sont donc difficiles à identifier. La documentation fournie ne permet pas de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des cellules souches hématopoïétiques CD34+ allogéniques sélectionnées à partir de la moelle osseuse dans la mesure où la description du procédé est insuffisante, les spécifications propres aux cellules CD34+ triées sont absentes et aucune donnée de validation n'est présentée pour la sélection CD34+.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC131 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 PPC123

Nouvelle demande

Demandeur : EFS Nord de France, Site de Lille

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

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 PPC123 au motif qu'ils 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 prélèvement et la préparation d'unités de sang placentaire allogéniques à visée intrafamiliale sont bien décrits. Les données de validation du procédé permettent de s'assurer de la maîtrise de ce procédé.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC123 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 lors de cette séance (disponible au point II) 2- de ce compte rendu).

Dossier PPC125

Nouvelle demande

Produit : CSH issues du sang placentaire allogéniques intrafamiliales ayant subi une cryoconservation

Deux membres présentant un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC125, lié au lien avec le demandeur, ont quitté la séance 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 d'unités de sang placentaire allogéniques à visée intrafamiliale. En effet, la description de la décongélation du produit est incomplète. Les spécifications souhaitées pour chacun des contrôles réalisés au cours du procédé sont absentes.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC125 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 lors de cette séance (disponible au point II) 2- de ce présent compte rendu).

Dossier PPC126

Nouvelle demande

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

Deux membres présentant un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC126, lié au lien avec le demandeur, ont quitté la séance 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 d'unités de sang placentaire allogéniques à visée intrafamiliale. En effet, la description de la décongélation du produit est incomplète. Les spécifications souhaitées pour chacun des contrôles réalisés au cours du procédé sont absentes.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC126 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 lors de cette séance (disponible au point II) 2- de ce présent compte rendu).

III) Questions diverses ou points d'actualité

Présentation du nouveau chef du Département d'Evaluation des Produits Biologiques (DEPB)

Le Président a présenté aux membres de la Commission le nouveau chef de Département de l'Evaluation des Produits Biologiques Monsieur Nicolas Ferry qui a alors pris la parole pour se présenter en quelques mots.

Point concernant le dossier PPC61

A la demande du Président de la commission, les informations complémentaires demandées dans le courrier adressé au demandeur, suite à l'évaluation de leurs réponses aux questions suspensives (voir compte-rendu de la séance n°31 du 08/02/2011), ont été rappelées : des données devront être fournies pour toutes les préparations de CSH issues de sang périphérique autologues cryoconservées réalisées pendant l'année 2010. Ces données seront présentées sous forme de deux tableaux qui comporteront les résultats des contrôles de qualité sur le produit de départ, le produit avant congélation et le produit après décongélation. Les délais de sortie d'aplasie des patients devront également être renseignés. Le demandeur a un délai d'un mois pour répondre.

Il a également été précisé que bien que ce centre présente une faible activité, la qualité du produit doit être assurée au même titre que pour tous les autres centres pratiquant cette même activité.

Tableau 1 : POINTS CRITIQUES CSH DE SANG PLACENTAIRE ALLOGENIQUES INTRAFAMILIALES

ELEMENTS DU DOSSIER	POINTS A DISCUTER	POINT CRITIQUE*		REMARQUE NON SUSPENSIVE		COMMENTAIRES
		OUI	NON	OUI	NON	
Groupage ABO	Détermination du groupe sanguin du sang de cordon	X				
Typage HLA	Détermination du typage HLA du sang de cordon Détermination du typage HLA de la mère	X	X	X		
Description du procédé	Mode de préparation à la cryoconservation - non indiquée ou critères non précisés - rendements attendus après transformation	X	X	X		Au minimum, les transformations réalisées (y compris la cryoconservation) doivent être mentionnées. Les techniques utilisées doivent être décrites.
	Cryoconservation - non indiquée ou critères non précisés	X				
	Décongélation - non indiquée ou critères non précisés - rendements attendus après décongélation	X	X	X		
Développement/ validation du procédé	Absence de données de décongélation d'USP	X				
Contrôles du produit fini congelé	Spécification sur le nombre de CD34 Spécification sur la viabilité Spécification sur le nombre de CFU-GM Spécification sur le contrôle bactériologique : négatif		X X X X	X X X X		
Contrôles du greffon décongelé +/- lavé	Spécification sur le nombre de CD34 par poche et/ou par kg Spécification sur la viabilité Spécification sur le nombre de CNT	X	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