



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

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

COMMISSION DE THERAPIE GENIQUE ET CELLULAIRE

N°27

Mardi 14 septembre 2010 de 13 h 30 à 17 h 20

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

Afssaps
Personnes présentes
Mme DESANLIS Mme DUFFOUR Mme JACOB Mme LOPES Mme LUCAS Mme MARESCOT Mme SABATINI

I- Vote sur les avis rendus lors de la séance du 13/07/2010

Les dossiers suivants ont déjà été évoqués lors de la réunion de la Commission du 13 juillet 2010. Néanmoins le quorum n'étant alors pas atteint, les délibérations n'avaient pas pu conduire à un vote. Le vote a donc eu lieu lors de la séance du 14 septembre 2010.

Les avis rendus pour les dossiers suivants ont été approuvés à l'unanimité des membres présents :

- dossiers de cellules souches hématopoïétiques issues du sang périphérique allogéniques :
 - PPC98 : sursis à statuer
 - PPC97 : avis favorable
 - PPC101 : avis favorable
- dossiers de cellules souches hématopoïétiques de moelle allogéniques :
 - PPC96 : avis favorable
 - PPC99 : sursis à statuer
 - PPC100 : avis favorable
 - PPC109 : sursis à statuer

II- Approbation du compte rendu de la séance du 13/07/2010

Le compte rendu de la commission n°26, qui a eu lieu le 13 juillet 2010, a été approuvé à l'unanimité des membres présents.

Concernant l'ouverture de nouvelles unités de thérapies cellulaires ou la mise en œuvre d'un nouveau procédé de thérapie cellulaire, il a été proposé de mettre à l'ordre du jour de la prochaine commission d'octobre une discussion sur les types de données à fournir pour la validation du procédé et sur les sources de cellules pouvant être utilisées pour faire ces validations.

Il a été rappelé que ces données de validations étaient primordiales pour permettre d'émettre un avis sur la maîtrise de la technique revendiquée.

III- Référentiel d'évaluation des cellules CD34+ triées allogéniques issues du sang périphérique

Une liste de points à discuter pour définir leur caractère critique pour l'évaluation a été envoyée aux membres avec la convocation. Ces éléments ont été discutés en réunion. Il a été rappelé qu'une seule technique de sélection CD34+ est utilisée par les établissements.

La discussion a porté sur les points spécifiques au tri des CD34+ à partir des CSHP allogéniques. L'absence de données de validation du procédé est un point critique qui a déjà été identifié pour les CSHP allogéniques et ce point s'applique également au procédé de tri.

III-1- Discussion sur les points critiques (cf synthèse en annexe I)

- Description du procédé
 - o Saturation des sites non spécifiques : cette étape n'est pas considérée comme critique et seules les données de validation permettront de vérifier si le procédé est maîtrisé dans son ensemble.
 - o Filtration avant sélection sur la colonne : cette étape n'est pas considérée comme critique (elle n'est pas nécessaire si le produit de cytophérèse est frais, mais peut être utile en cas de conservation de ce produit).
 - o Déplaquettisation avant sélection des CD34+ : la qualité de la sélection dépend de la réalisation de cette étape. Si elle n'est pas faite, le rationnel expliquant l'absence de sa réalisation devra être présenté et les résultats de rendements devront démontrer que la sélection est correcte.

→ ***une phrase-type sera rédigée et constituera une question suspensive en cas d'absence d'informations sur la réalisation d'une étape de déplaquettisation dans le dossier sans justification***
- Validation du procédé
 - o Validation de l'étape de sélection CD34 : des données de validation du procédé ou des données de suivi sur un certain nombre de préparations (3 au minimum) doivent être fournies et leur absence constitue un point critique, comme pour les autres types de CSH. Les données à fournir pour prouver la maîtrise du procédé doivent comporter le rendement en CD34+ et la pureté en CD34+ après la sélection, ainsi que l'efficacité de la déplétion en CD3, qui est le paramètre le plus important pour pouvoir juger de la qualité du tri.

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

- Le contrôle des plaquettes n'est pas toujours possible à réaliser lors du process mais cette étape est importante à valider car l'efficacité de la sélection dépendra entre autres de la réalisation correcte de cette étape.
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une remarque non suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**
- Contrôles du produit fini et du greffon
 - CD34+ : il n'est pas possible de fixer de valeur minimum car le nombre de CD34 attendu est fonction de l'indication thérapeutique, mais le nombre de CD34+/kg doit être connu avant libération.
 - CD3+ : la quantité de CD3 est importante à connaître et le rendement de déplétion en CD3 est le paramètre le plus important permettant de vérifier l'efficacité de la sélection. Le log de déplétion de CD3 est généralement compris entre 3,5 et 5 (avec une médiane à 4,5). Cette valeur est à connaître pour chaque préparation et il devra être mentionné la conduite à tenir lorsque la valeur obtenue n'est pas satisfaisante.
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une question suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**
 - Rendement en CD34+ et pureté des CD34+ après sélection : le rendement et la pureté permettent de vérifier le bon déroulement du procédé mais dépendent de la qualité du produit de départ ; leurs valeurs sont donc à mettre à titre indicatif. Le rendement est généralement compris entre 45 et 75%. La conduite à tenir si les valeurs de ces paramètres sont en dehors des normes devra être précisée dans le dossier.
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une remarque non suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**
 - CFU-GM (Colony Forming Unit-Granulocyte Macrophage) : leur nombre n'est connu qu'après la greffe et ne constitue pas un point critique.
 - Viabilité : la viabilité du produit frais trié est généralement > 80%
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une remarque non suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier**
- Stabilité du greffon
 - Produit frais : une étude de stabilité est difficilement réalisable sur les préparations de CD34+ triées car il n'y a généralement pas de surplus de cellules à usage thérapeutique. L'absence de données de stabilité est donc acceptable.
- PTA
 - Des informations sur le statut des PTA et des produits utilisés lors du tri doivent être fournies, comme pour les autres types de CSH.

III-2- Discussion sur les indications thérapeutiques

Il a été identifié deux indications thérapeutiques pour lesquelles la greffe de préparation cellulaire de CD34+ triées à partir de CSHP allogéniques est utilisée :

- 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.

Ces libellés seront à valider à la prochaine séance de la commission.

IV- 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.

CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES ISSUES DU SANG PERIPHERIQUE ALLOGENIQUES

N° d'enregistrement : **PPC55**

Conflits d'intérêt : Un membre ne pouvant prendre part ni aux délibérations, ni au vote, en raison d'un conflit d'intérêt élevé, 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.

Vote : Avis favorable à l'unanimité des membres présents

CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES ISSUES DU SANG PERIPHERIQUE AUTOLOGUES

N° d'enregistrement : PPC61

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

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 DE MOELLE OSSEUSE ALLOGENIQUES

N° d'enregistrement : PPC110

Conflits d'intérêt : Trois membres ne pouvant prendre part ni aux délibérations, ni au vote, en raison d'un conflit d'intérêt important 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.

Proposition d'un avis favorable suite à l'évaluation.

Vote : Avis favorable à l'unanimité des membres présents

CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES ISSUES DU SANG PERIPHERIQUE ALLOGENIQUES CELLULES CD34+ TRIEES

N° d'enregistrement : PPC72

Conflits d'intérêt : Un membre ne pouvant prendre part ni aux délibérations, ni au vote, en raison d'un conflit d'intérêt élevé lié au 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 à l'expertise du dossier, la documentation fournie ne permet pas de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CD34+ triées à partir du sang périphérique allogénique. Un projet de sursis à statuer est proposé.

Vote : Sursis à statuer à l'unanimité des membres présents

N° d'enregistrement : PPC106

Conflits d'intérêt : Un membre ne pouvant prendre part ni aux délibérations, ni au vote, en raison d'un conflit d'intérêt élevé lié au 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 à l'expertise du dossier, des informations complémentaires seraient à fournir avant de pouvoir s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CD34+ triées à partir du sang périphérique allogénique. Un projet de sursis à statuer est proposé.

Vote : Sursis à statuer à l'unanimité des membres présents

N° d'enregistrement : PPC94

Conflits d'intérêt : Trois membres ne pouvant prendre part ni aux délibérations, ni au vote, en raison d'un conflit d'intérêt important 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 à l'expertise du dossier, la documentation fournie ne permet pas de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CD34+ triées à partir du sang périphérique allogénique. Un projet de sursis à statuer est proposé.

Vote : Sursis à statuer à l'unanimité des membres présents

N° d'enregistrement : PPC102

Conflits d'intérêt : Trois membres ne pouvant prendre part ni aux délibérations, ni au vote, en raison d'un conflit d'intérêt important 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 à l'expertise du dossier, la documentation fournie ne permet pas de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CD34+ triées à partir du sang périphérique allogénique. Un projet de sursis à statuer est proposé.

Vote : Sursis à statuer à l'unanimité des membres présents

N° d'enregistrement : PPC103

Conflits d'intérêt : Trois membres ne pouvant prendre part ni aux délibérations, ni au vote, en raison d'un conflit d'intérêt important 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 à l'expertise du dossier, des informations complémentaires seraient à fournir avant de pouvoir s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CD34+ triées à partir du sang périphérique allogénique. Un projet de sursis à statuer est proposé.

Vote : Sursis à statuer à l'unanimité des membres présents

N° d'enregistrement : PPC105

Conflits d'intérêt : Trois membres ne pouvant prendre part ni aux délibérations, ni au vote, en raison d'un conflit d'intérêt important 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 à l'expertise du dossier, la documentation fournie ne permet pas de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CD34+ triées à partir du sang périphérique allogénique. Un projet de sursis à statuer est proposé.

Vote : Sursis à statuer à l'unanimité des membres présents

Annexe I : POINTS CRITIQUES CD34+ TRIÉES PERIPHERIQUES ALLOGENIQUES DEFINIS A LA REUNION DU 14 SEPTEMBRE 2010

ELEMENTS DU DOSSIER	POINTS A DISCUTER	POINT CRITIQUE*		REMARQUE NON SUSPENSIVE		COMMENTAIRES
		OUI	NON	OUI	NON	
Groupage ABO						
Description du procédé	<p>Saturation des sites non spécifiques avec Ig humaines : - cette étape doit-elle être systématique ? - saturation avec Ig humaines commerciales ou plasma donneur - durée minimale d'incubation (1 à 30 mn suivant dossier)</p> <p>Filtration avant sélection CD34 : cette étape doit-elle être systématique ?</p> <p>Déplaquettisation avant sélection CD34 : cette étape doit-elle être systématique ?</p>		<p>x</p> <p>x</p> <p>x</p> <p>x</p>		<p>x</p> <p>x</p> <p>x</p> <p>x</p>	<p>Etape non considérée comme critique, tant que les données de validation propres aux UTC sont satisfaisantes.</p> <p>Etape indispensable pour avoir un tri d'une bonne qualité.</p>
Développement/ validation du procédé	<p>Validation de l'étape de sélection CD34 : - rendement et pureté CD34 - efficacité déplétion en CD3 - efficacité déplaquettisation</p> <p>Validation décongélation CD34+ triées congelées</p>	<p>x</p> <p>x</p>	<p>x</p> <p>x</p>	<p>x</p>	<p>x</p> <p>x</p>	<p>Le procédé doit être validé au minimum en fournissant les données obtenues sur le rendement de récupération et la pureté des CD34, ainsi qu'en indiquant le log de déplétion des CD3.</p>
Contrôles du produit fini et du greffon	<p>Spécification sur le nombre de CD34/kg ? Si oui quel critère d'acceptation</p> <p>Spécification sur l'efficacité de déplétion en CD3+ ou sur le nombre maximal de CD3/kg ? Si oui quel critère d'acceptation</p> <p>Spécification sur le rendement en CD34+ après sélection ? Si oui quel critère d'acceptation</p> <p>Spécification sur la pureté des CD34+ après sélection ? Si oui quel critère d'acceptation</p> <p>Autre spécification ?</p>	<p>x</p>	<p>x</p> <p>x</p> <p>x</p> <p>x</p>	<p>x</p> <p>x</p> <p>x</p>	<p>x</p> <p>x</p> <p>x</p> <p>x</p>	<p>Le nombre de CD34+ voulu est dépendant de l'indication.</p> <p>Le log de déplétion en CD3 reflète l'efficacité du tri, il doit être déterminé pour chaque préparation et la conduite à tenir en cas de non-conformité doit être expliquée. (Log de déplétion entre 3,5 et 5 log) Permet de valider le procédé mais pas le produit. (45-75%)</p> <p>Viabilité > 80% et CFU-GM</p>

Conservation	T°de conservation avant tri		x		x	
Stabilité	Absence de données de stabilité sur CD34+ triées : acceptable ou non		x		x	Une étude de stabilité est difficilement faisable.
	Absence complète de données : acceptable ou non		x		x	
PTA	Absence d'information sur les PTA utilisés pour la sélection		x	x		Idem que CSHP allogéniques
	Absence de fiche descriptive / CoA pour produits dont le statut n'est pas précisé		x	x		Documents à fournir

*point conduisant à une question suspensive si non ou mal renseigné