

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 de la Commission de thérapie génique et cellulaire

Réunion du 8 février 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
Annexe 1.....	11

Feuille d'émargement

Etaient présents :

Présidence

M. Jean-Louis PRUGNAUD (président)

Membres

Personnalités scientifiques

Titulaires

Mme

M.
M.
M.

M. Bruno VARET

Suppléants

Marie-Jeanne RICHARD
Mme Françoise NOROL
M. Sylvain OLIVERO
Marcel JOUSSEMET (vice-président)
Stéphane MADDENS
Boris CALMELS (vice-président)

Représentants les associations d'usagers du système de santé

Titulaires

M. Jean-François MALATERRE

Suppléants

Membres de droit

Titulaires

Mme Catherine FAUCHER (ABM)
Mme Sophie LUCAS (Afsaps)

Suppléants

Liste des personnes invitées

Mme Marie-Rose MARESCOT (Afsaps, DIE, inspecteur produits issus du corps humain)
Mme Perrine NUEZ (Afsaps, DEMEB, évaluateur sécurité virale)
Mme Béatrice PANTERNE (Afsaps, DLC, responsable contrôle des cellules)

Evaluateurs internes et secrétariat

Mme Marie-Thérèse DUFFOUR
Mme Stéphanie JAMBON
Mme Sabrina LOPES

Etaient absents :

M. Bernard DAZEY	M. Philippe BOURIN (EFS)
Mme Isabelle DESBOIS (EFS)	
Mme Christine DOSQUET	
Mme Brigitte DRENO	Mme Odile DAMOUR
M. Dominique HEYMANN	
M. Jérôme LARGHERO	
M. Jean-Jacques LATAILLADE (Défense)	M. Christophe MARTINAUD (Défense)
M. Jean-Pierre MAROLLEAU	
	M. FABREGUETTES
Mme Florence SABATIER	
	M. Noël MILPIED
	Mme Marianne RIVIERE (association Lupus)
Mme Michèle PERRIN (DGOS)	
M. Didier SAMUEL (président CNBV)	
Mme Béatrice WILLAERT (DGS)	

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°30 en date du 7 décembre 2010 est approuvé à l'unanimité de ses membres présents, dans son ensemble.

II) Dossiers

Questions générales

1- Cellule souches hématopoïétiques (CSH) de sang placentaire : discussion sur le format des dossiers et définition du contenu des mini-dossiers

Le format des dossiers de demande d'autorisation de CSH de sang placentaire allogéniques doit être précisé par la Commission, la présentation des premiers dossiers déposés à l'Afssaps n'étant pas en adéquation avec la réglementation française.

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

1-1 Procédure de dépôt des dossiers

La procédure de dépôt des dossiers de demande d'autorisation de CSH de sang placentaire allogéniques délivrée par le directeur général de l'Afssaps au titre de l'article L.1243-5 du code de la santé publique (CSP), et discutée lors de la séance de la commission du 07/12/2010, a été rappelée :

- dans un premier temps : dépôt du dossier, mentionné à l'article R.1243-33 du CSP accompagnant la demande d'autorisation, par les unités de thérapie cellulaire (UTC) assurant la totalité de la

préparation de CSH de sang placentaire (ce dossier comprend la description de toutes les étapes de préparation, du prélèvement à la distribution) ; dépôt par ces mêmes UTC d'un « mini-dossier » comprenant les informations essentielles sur les étapes de la préparation allant du prélèvement à la congélation et dont le contenu sera précisé au point 1.2. Afin de faciliter et d'accélérer l'évaluation des mini-dossiers par la commission, il est proposé que les UTC envoient leur mini-dossier à l'Afssaps en même temps que leur dossier complet. Ainsi, le mini-dossier sera validé par la commission lors de l'évaluation du dossier correspondant. Le mini-dossier ayant reçu un avis favorable de la commission sera ensuite envoyé par l'UTC aux différentes UTC susceptibles de décongeler des unités de sang placentaire (USP) qu'elle a préparé et conservé.

L'ensemble des membres présents donne son accord à cette proposition.

- dans un deuxième temps (une fois les autorisations « produit » délivrées aux UTC qui assurent la totalité de la préparation de CSH de sang placentaire et les mini-dossiers validés par la commission) : dépôt du dossier de demande d'autorisation par les UTC assurant la décongélation d'USP congelées et conservées par d'autres UTC. Afin de simplifier la constitution des dossiers, les UTC n'ont pas l'obligation d'inclure les mini-dossiers dans leur demande d'autorisation. A la place, elles peuvent joindre à leur demande d'autorisation un engagement précisant qu'elles ont reçu les mini-dossiers et en ont pris connaissance. En effet, les UTC doivent avoir pris connaissance des mini-dossiers, puisqu'elles sont responsables du produit administré au patient préparé à partir des USP décrites dans ces mini-dossiers. La commission est favorable à l'unanimité des membres présents à ce que cet engagement se substitue à la copie des mini-dossiers dans le dossier de demande d'autorisation.

La stratégie des « mini-dossiers » pour le cas des USP congelées par des UTC étrangères a été discutée (l'extension des autorisations « produit » aux USP provenant de l'étranger sera faite dans un troisième temps). Il a été indiqué que les données dont disposent le RFSP (réseau français de sang placentaire) et l'Agence de la Biomédecine (ABM) sur les UTC étrangères pourront servir de base (méthodes de congélation, critères d'inscription sur les fichiers). Il a été suggéré que le format de mini-dossier qui sera envoyé aux UTC étrangères soit sous forme de « cases à cocher » afin d'obtenir des réponses non ambiguës et homogènes entre les différentes UTC. Une réunion devra être organisée entre l'ABM, FGM (France Greffe de Moelle) et l'Afssaps.

D'autre part, il a été rappelé que les autorisations d'importation dérogatoires en situation d'urgence demeurent toujours possibles.

Par ailleurs, le problème de l'évolution des pratiques dans le temps (procédé de préparation, contrôles qualité, produits thérapeutiques annexes (PTA)...) a été abordé au sujet de la constitution des mini-dossiers. Par exemple, une UTC peut actuellement congeler les USP après réduction de volume, alors qu'il y a quelques années son procédé de préparation ne comportait pas cette étape. Or les USP décongelées actuellement peuvent avoir été congelées il y a plusieurs années. Il a été précisé que cette difficulté ne concerne pas uniquement les mini-dossiers mais également les dossiers complets. D'autre part, il a été rappelé que la délivrance d'autorisations de préparation de thérapie cellulaire correspond à une mise en conformité avec la réglementation (décret n° 2001-909 du 1^{er} octobre 2001 et décret n° 2008-968 du 16 septembre 2008). Les autorisations « produit » seront délivrées pour du « prospectif », les éléments présentés dans les dossiers et mini-dossiers devront donc correspondre au produit tel qu'il est préparé actuellement. Une fois les autorisations délivrées, les modifications ultérieures devront faire l'objet d'une demande d'autorisation. En effet, bien que ces produits soient utilisés actuellement et que leur procédé de préparation ait évolué au cours du temps, ils sont préparés en routine sans avoir encore d'autorisation. Il conviendra de trouver comment autoriser ces produits préparés à partir de procédés qui ne sont plus en vigueur.

1-2 Contenu du mini-dossier pour les CSH préparées en France

Une proposition de contenu du mini-dossier a été envoyée aux membres de la commission avant la réunion (voir annexe 1). Il a été précisé qu'il convient de distinguer :

- Le « mini-dossier » qui fait l'objet du dossier de demande d'autorisation (son contenu est proposé dans l'annexe 1) : il décrit les méthodes et les résultats habituellement obtenus par l'UTC assurant la préparation d'USP cryoconservées, ce qui permet de valider l'ensemble du procédé de préparation pour les UTC qui décongèlent des USP provenant de ce « fournisseur » ;
- Les documents qui doivent accompagner chaque USP cryoconservée cédée par une UTC à une autre UTC (arrêté du 14 mai 2010) : ils fournissent l'ensemble des informations sur le donneur, le prélèvement et les caractéristiques de l'USP cédée, indispensables à son utilisation.

Un document, basé sur le format demandé dans le cadre de l'accréditation FACT (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy), pour accompagner une USP cédée par une UTC à une autre UTC a été présenté en séance par un membre de la commission (document « fiche de qualification » ou « final report »). Ce document pourrait être utilisé par toutes les UTC assurant une activité de banque de sang placentaire. Il a été indiqué que ce document comprenait la majeure partie des informations attendues dans le mini-dossier. Un membre a souligné que le mini-dossier avait pour but d'assurer que les informations essentielles au traitement d'une USP congelée étaient connues de l'UTC qui préparait le produit décongelé à administrer au patient, pour garantir sa sécurité et sa qualité. Il a été précisé par un autre membre que c'était bien l'objectif de ce document. Certains membres ont proposé que ce document se substitue au mini-dossier prévu dans les demandes d'autorisation de CSH de sang placentaire, en soulignant que ceci éviterait d'ajouter un document supplémentaire et que ce document présente l'avantage d'être conforme au FACT. Il pourrait être accompagné d'autres documents tels que la méthode de décongélation de l'UTC assurant la congélation de l'USP. Il a été souligné que les documents devaient être conformes à la réglementation française (en particulier arrêté du 14 mai 2010 et bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire).

Il a donc été décidé que le document proposé sera analysé par l'Afssaps et remis à l'ordre du jour d'une prochaine réunion de la commission, pour vérifier son adéquation :

- avec les bonnes pratiques et l'arrêté du 14 mai 2010 (DIE)
- avec les exigences réglementaires en matière de sécurité microbiologique (DEMEB, unité de Sécurité Virale)
- avec les exigences réglementaires en matière de procédé (DEMEB, unité PBET).

1-3 Dossiers de demande d'autorisation de CSH de sang placentaire allogéniques intrafamiliales

Lors de la réunion du 7 décembre 2010, 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. Cependant, l'EFS a déposé 3 dossiers de CSH de sang placentaire allogéniques intrafamiliales en janvier 2011, et a précisé lors d'une réunion téléphonique avec l'Afssaps en date du 1^{er} février 2011, que ses UTC avaient commencé à préparer des dossiers de demande d'autorisation séparés pour l'intrafamilial. Le sujet a donc été à nouveau discuté en séance. Il a été souligné que les seules différences entre les préparations de CSH de sang placentaire allogéniques cryoconservées intrafamiliales et non apparentées concernent la prescription médicale et les critères de mise en banque (critères du RFSP pour les non apparentées). Il a également été indiqué qu'il n'était pas souhaitable de retarder le dépôt des demandes d'autorisation, alors que le dépôt en un seul dossier nécessite que les UTC assurant une activité de banque de sang placentaire déposent leur dossier en premier (voir point 1-1 Stratégie de dépôt des dossiers).

La commission a donc décidé à l'unanimité que les demandes d'autorisation de CSH de sang placentaire allogéniques intrafamiliales et de CSH de sang placentaire allogéniques non apparentées feront l'objet de dossiers séparés. Les dossiers de demandes d'autorisation de CSH de sang placentaire allogéniques intrafamiliales peuvent être soumis à l'Afssaps sans délai.

2- Validation des indications des cellules CD34+ triées allogéniques issues de la moelle osseuse

Les indications suivantes, préalablement validées pour les cellules CD34+ triées allogéniques issues du sang périphérique, ont été validées par la commission lors de la présente séance pour les cellules CD34+ triées allogéniques issues de la moelle osseuse :

- greffe allogénique déplétée en lymphocytes T
- réinjection de cellules CD34+ déplétées en lymphocytes T issues du même donneur, chez un patient allogreffé ayant présenté des complications entraînant une insuffisance médullaire.

Dossiers examinés

Dossier PPC51

Nouvelle demande

Demandeur : Hôpital St-Louis Paris

Produit : CSH de sang placentaire allogéniques non apparentées ayant subi une cryoconservation

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

Ce dossier concerne la préparation et la conservation d'unités de sang placentaire allogéniques non apparentées. Il est complet et conforme aux recommandations de la commission émises lors de la réunion du 7 décembre 2010.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC51 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 7 décembre 2010 (disponible sur le site internet de l'Afssaps).

Dossier PPC129

Nouvelle demande

Demandeur : Hôpital St-Louis Paris

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

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

Le prélèvement et la préparation d'unités de sang placentaire allogéniques à visée intrafamiliale est bien décrit et les contrôles qualité sont les mêmes que pour le sang placentaire non apparenté.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC129 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 7 décembre 2010 (disponible sur le site internet de l'Afssaps).

Dossier PPC58

Nouvelle demande

Produit : Cellules CD34+ triées allogéniques issues du sang périphérique

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

Suite à l'expertise du dossier, 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 du sang périphérique.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC58 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 PPC59

Nouvelle demande

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

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

Suite à l'expertise du dossier, 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.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC59 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 PPC71

Nouvelle demande

Demandeur : CH de Mulhouse

Produit : CSH issues du sang périphérique autologues cryoconsevées

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

Le dossier contient un grand nombre de résultats de validation de points critiques du procédé de fabrication, qui montrent la reproductibilité du procédé et attestent de la qualité des greffons libérés.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC71 à l'unanimité des membres présents.

Points d'information

Pour prendre connaissance des méthodes et référentiels d'évaluation de ce dossier, 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'Afssaps).

Dossier PPC124

Nouvelle demande

Demandeur : Institut Gustave Roussy

Produit : CSH issues du sang périphérique autologues cryoconsevées

Monsieur Maddens, qui présente un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC124 dans la mesure où le responsable du centre demandeur a été son supérieur hiérarchique, a quitté la séance lors du traitement de ce dossier et n'a donc participé ni aux débats ni au vote.

Points délibératifs

Le dossier est bien constitué, le système documentaire témoigne d'une maîtrise des procédés de transformation de CSH Autologues et les conventions sont fournies.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC124 à l'unanimité des membres présents.

Points d'information

Pour prendre connaissance des méthodes et référentiels d'évaluation de ce dossier, 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'Afssaps).

Dossier PPC73

Nouvelle demande

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

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

Le dossier présenté par le demandeur décrit les différents types de CSH allogéniques. Les informations relatives à l'immunosélection CD34+ sont donc difficiles à identifier. De surcroît, aucune donnée de validation du procédé n'est présentée et les spécifications propres aux cellules CD34+ triées sont absentes.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC73 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).

La problématique des procédés rarement mis en œuvre, tels que l'immunosélection CD34+ à partir de moelle osseuse, a ainsi été abordée et les deux approches pouvant être utilisées dans ce cas ont été rappelées :

- fournir les données détaillées disponibles sur les quelques préparations réalisées, avec les résultats pour chaque patient traité (données de sortie d'aplasie) ;
- fournir des données de validation à partir d'une autre « matrice » (par exemple immunosélection CD34+ sur des CSH de sang périphérique ou de sang plaquettaire pour valider le procédé d'immunosélection CD34+ à partir de la moelle osseuse).

Par ailleurs, la possibilité de déposer un dossier commun décrivant l'immunosélection CD34+ à partir des différentes sources de cellules a été discutée. Il a été conclu à l'unanimité que les produits issus de différentes sources sont des produits différents, et qu'un dossier doit être déposé par produit. Cependant, des données de validation d'un produit peuvent être utilisées pour un autre produit dans le cas de tris CD34+ rarement pratiqués.

Dossier PPC14

Réponse sursis à statuer

Demandeur : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Produit : CSH allogéniques d'origine médullaire

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

Suite aux questions suspensives formulées par courrier auprès de l'établissement, les réponses apportées sont satisfaisantes. En effet, les étapes du procédé sont décrites, des données de validation du procédé sont fournies, et la gestion des greffons de groupe sanguin ABO incompatible est présentée.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC14 à l'unanimité des membres présents.

Points d'information

Pour prendre connaissance des méthodes et référentiels d'évaluation de ce dossier, 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'Afssaps).

Dossier PPC84

Réponse sursis à statuer

Demandeur : EFS Normandie, Site de Bois Guillaume

Produit : CSH allogéniques d'origine médullaire

Madame Richard (Responsable de l'Unité Mixte de Thérapie Cellulaire et Tissulaire de l'EFS Rhône Alpes - site de Saint Ismier), qui présente un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC84 au motif qu'elle travaille dans un site de l'EFS, a quitté la séance lors du traitement de ce dossier et n'a donc participé ni aux débats ni au vote.

Points délibératifs

Suite aux questions suspensives formulées par courrier auprès de l'établissement, les réponses apportées sont satisfaisantes. En effet, l'étape de désérythrocytation, ainsi que les indications dans lesquelles elle est pratiquée, sont maintenant décrites.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC84 à l'unanimité des membres présents.

Points d'information

Pour prendre connaissance des méthodes et référentiels d'évaluation de ce dossier, 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'Afssaps).

Dossier PPC61

Réponse sursis à statuer

Produit : CSH issues du sang périphérique autologues cryoconsevées

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 par courrier aux questions suspensives ne sont pas satisfaisantes car elles présentent des incohérences et remettent en question les résultats de contrôle présentés dans le dossier. Des précisions apportées par e-mail clarifient ces réponses mais ne lèvent pas entièrement les doutes. Le Président souhaite recueillir l'avis individuel de chacun des membres présents. Ceux-ci se prononcent à l'unanimité pour demander des informations complémentaires sur les préparations réalisées en 2010, pour s'assurer de leur qualité et de leur efficacité.

La commission maintient un avis défavorable 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 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'Afssaps).

Dossier PPC95

Réponse sursis à statuer

Demandeur : EFS Centre Atlantique, Site de Tours

Produit : CSH issues du sang périphérique allogéniques

Madame Richard (Responsable de l'Unité Mixte de Thérapie Cellulaire et Tissulaire de l'EFS Rhône Alpes - site de Saint Ismier), qui présente un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC84 au motif qu'elle travaille dans un site de l'EFS, a quitté la séance lors du traitement de ce dossier et n'a donc participé ni aux débats ni au vote.

Points délibératifs

Suite aux questions suspensives formulées par courrier auprès de l'établissement, les réponses apportées sont satisfaisantes. En effet, l'étape de désérythrocytation en cas d'incompatibilité ABO majeure, qui pouvait

présenter un risque pour la qualité du produit, n'est plus prévue et les données de validation de la technique de déplasmatisation présentées pour les CS H périphériques autologues sont transposables aux CSH périphériques allogéniques, la technique étant identique.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC95 à l'unanimité des membres présents.

Points d'information

Pour prendre connaissance des méthodes et référentiels d'évaluation de ce dossier, 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'Afssaps).

III) Questions diverses ou points d'actualité

Comptes-rendus publiés sur le site internet de l'Afssaps

Les membres de la commission ont été informés que lorsqu'un dossier a fait l'objet d'un avis favorable, le nom du demandeur, ainsi que les noms des experts ayant un conflit d'intérêt élevé lié au lien avec le demandeur, seront désormais mentionnés dans les comptes-rendus de la commission publiés sur le site de l'Afssaps.

Présence des membres aux réunions de la Commission

Le Président a rappelé aux membres l'importance de leur participation aux réunions, afin de réunir le quorum nécessaire aux votes. Il va envoyer un courrier aux membres de la commission à ce sujet.

Déclarations publiques d'intérêts (DPI)

Le Président a rappelé aux membres la nécessité de maintenir leur DPI à jour et les a invité à la compléter dans le cas où cela ne serait pas encore fait.

Annexe 1

Contenu du « mini-dossier » versé à l'appui de la demande d'autorisation de CSH de sang placentaire allogéniques ayant subi une cryoconservation

Ce mini-dossier décrit les méthodes et les résultats habituellement obtenus par l'UTC assurant la préparation d'USP (unités de sang placentaire) cryoconservées. Ceci permet de valider l'ensemble du procédé de préparation pour les UTC qui décongèlent des USP provenant d'une UTC assurant la totalité de la préparation de CSH de sang placentaire.

1) Sélections clinique et biologique des donneuses

- Critères d'exclusion
- Liste et trousse des sérologies réalisées lors de la qualification initiale et, le cas échéant, lors de la sécurisation
- Typages HLA : nom du laboratoire accrédité EFI, préciser si le typage HLA est réalisé sur sang placentaire et sang maternel, préciser si le laboratoire effectue une deuxième détermination avant cession sur un échantillon attaché à la poche.

2) Procédé de préparation

- méthode de préparation du sang placentaire : réduction de volume ou pas, appareils utilisés...
- méthode de congélation : composition qualitative et quantitative de la solution de cryoconservation, volume et type de poche, congélation en descente programmée ou pas
- conditions de conservation à l'UTC

3) PTA

Liste des matières premières présentes dans le procédé de production : nom du produit, statut (AMM, autorisation PTA, marquage CE, avec le numéro) ou certificat d'analyse type pour les produits n'ayant pas de statut.

4) Contrôles et spécifications de la préparation de CSH de sang placentaire allogéniques

- 1- *Préciser les paramètres étudiés et les techniques (ex : automates de laboratoire ou technique manuelle pour la numération, cytométrie en flux simple ou double plateforme, marqueur de viabilité (ex 7AAD), techniques bactériologiques (ex hémoculture))*
- 2- *Préciser les seuils d'acceptation s'il y a lieu et, si pertinent, les moyennes et les écarts-types des données habituellement obtenues*
- 3- *Préciser les étapes auxquelles les analyses sont réalisées*

Les critères de validation du procédé après décongélation, de même que les rendements de décongélation définis par l'UTC assurant la congélation, doivent être indiqués.

Paramètres obligatoires

Paramètre	Méthode	Critère d'acceptation	Etape de réalisation et résultats de n préparations (moyenne ± écart-type)		
			Produit de départ	Produit avant congélation	Produit après décongélation
Volume					
Nombre de CD34 (viables ¹)					
Nombre de CNT					
Viabilité des CNT (CD45)					
CFU-GM et clonogénicité ²					
Bactériologie					
Electrophorèse hémoglobine					
Typage HLA (A, B, DR)					
Groupe ABO, Rh, Kell					
Rendement de décongélation ³ (CNT et/ou CD34)					

¹ Sur le produit décongelé la numération devra être réalisée sur les cellules CD34+ viables

² La numération des progéniteurs hématopoïétiques CFU-GM peut ne pas être réalisée de façon systématique

³ Sur produits déclassés

Paramètres optionnels (à renseigner si des données sont disponibles)

Paramètre	Méthode	Critère d'acceptation	Etape de réalisation et résultats de n préparations (moyenne ± écart-type)		
			Produit de départ	Produit avant congélation	Produit après décongélation
Viabilité des CD34					
Nombre de CD45 viables					
Erythroblastes					