

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 7 avril 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.....	11
Tableau 1.....	12
Tableau 2.....	14

Feuille d'émargement

Etaient présents :

Présidence

M. Jean-Louis PRUGNAUD (président)

Membres

Personnalités scientifiques

Titulaires

M. Dominique HEYMANN

M. Bruno VARET

Suppléants

Mme Marie-Jeanne RICHARD

M. Sylvain OLIVERO

M. Marcel JOUSSEMET (vice-président)

M. Stéphane MADDENS

M. Boris CALMELS (vice-président)

Représentants les associations d'usagers du système de santé

Titulaires

Suppléants

Membres de droit

M. Nicolas FERRY (Afssaps)

Liste des personnes invitées

Mme Béatrice PANTERNE (Afssaps, DLC, responsable contrôle des cellules)

Evaluateurs internes et secrétariat

Mme Marie-Thérèse DUFFOUR

Mme Stéphanie JAMBON

Mme Sabrina LOPES

Étaient absents :

M. Bernard DAZEY	Mme Françoise NOROL
Mme Christine DOSQUET	Mme Odile DAMOUR
Mme Brigitte DRENO	
M. Jérôme LARGHERO	
M. Jean-Pierre MAROLLEAU	
	M. FABREGUETTES
Mme Florence SABATIER	
	M. Noël MILPIED
Mme Isabelle DESBOIS (EFS)	M. Philippe BOURIN (EFS)
M. Jean-Jacques LATAILLADE (Défense)	M. Christophe MARTINAUD (Défense)
Mme Catherine FAUCHER (ABM)	
Mme Béatrice WILLAERT (DGS)	
Mme Michèle PERRIN (DGOS)	
M. Didier SAMUEL (président CNBV)	
M. Jean-François MALATERRE (AFM)	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°32 en date du 8 mars 2011 est approuvé à l'unanimité des membres présents dans son ensemble.

II) Dossiers

Questions générales

1- Référentiel d'évaluation des préparations pour photochimiothérapie extracorporelle (PCE)

Sur ce point, il convient de se référer à la synthèse figurant dans le tableau 1 annexé au présent compte-rendu.

Rappel : On entend par point critique un élément du dossier conduisant à une question suspensive s'il n'est pas ou est mal renseigné.

L'ensemble des points suivants s'appliquera pour les dossiers de demande d'autorisation de préparations de Cellules mononucléées autologues issues d'aphérèse irradiées par UVA en présence de 8-méthoxypsoralène, utilisées pour la PCE.

Par ailleurs, il convient de préciser que pour prendre connaissance des indications thérapeutiques validées pour la PCE, il est nécessaire de se référer au compte rendu de la séance n°29 du 17 novembre 2010 (disponible sur le site internet de l'Afssaps).

- Taux de leucocytes pré-don
Le taux de leucocytes du patient doit être connu mais ne constitue pas un point bloquant
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une remarque non suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier.**

- Description du procédé
 - o Dilution : pour le procédé Vilbert-Lourmat avec le 8-methoxyosoralène (8-MOP) de Macopharma, une dilution à 300 ml est réalisée pour obtenir une concentration cellulaire adéquate pour le mélange avec le 8-MOP. Un temps de contact minimum entre les cellules et le 8-MOP n'est pas nécessaire avant irradiation.

 - o Irradiation : cette étape doit être décrite dans le dossier. L'efficacité dépendant de la dose d'irradiation, il est donc nécessaire d'indiquer cette dose dans le dossier (kJoules/cm²).
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une question suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier.**
De plus, la dose d'irradiation à utiliser dépend de l'hématocrite. L'hématocrite doit donc être connu et la quantité de joules doit être adaptée à la valeur de l'hématocrite.
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une question suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier.**

- Validation du procédé
Le procédé doit être validé et des données relatives à un certain nombre de préparations doivent être fournies (fonction du niveau d'activité) afin de s'assurer de la maîtrise du procédé.
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une question suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier.**

- Contrôles du produit de départ
Le nombre de cellules nucléées totales (CNT) et la viabilité ne font pas l'objet de spécifications. La viabilité du produit de départ n'est pas déterminée systématiquement car le produit est administré sans congélation préalable (« frais »).

- Contrôles du produit fini
 - o Le nombre de CNT et la viabilité ne font pas l'objet de spécifications. Même si les cellules rentrent en apoptose à la suite de l'irradiation, la viabilité n'est pas modifiée immédiatement après irradiation, et le produit est généralement administré au maximum 6 heures après le prélèvement. Le délai entre le prélèvement et l'administration, ainsi que la température de transport (en général 20-24°C) doivent donc être connus.
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une remarque non suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier.**

 - o Test de transformation lymphoblastique (TTL) : ce test est réalisé pour chaque nouveau lot de 8-MOP et pour chaque nouveau patient. Le pourcentage d'inhibition de la prolifération dépend du mitogène choisi mais doit être > 70%. Le résultat de ce test est connu a posteriori, ce n'est donc pas un critère libérateur, mais c'est un critère de validation du produit. Une spécification doit donc être définie par le demandeur.
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une question suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier.**

 - o Bactériologie : les produits de cytophèrese pour PCE sont plus souvent contaminés que les autres car les patients ont souvent des infections. Un contrôle qualité bactériologique doit donc être réalisé sur le produit fini.
→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une question suspensive en cas d'absence d'informations dans le dossier.**

- Stabilité du greffon
L'absence de données de stabilité est acceptable si l'injection est faite dans les 6 heures suivants le prélèvement.
→ **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 préparations de thérapie cellulaire.

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

- Validation des méthodes analytiques

Le TTL doit être validé car c'est un critère de validation du produit fini (au minimum la répétabilité devra être établie)

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

2- Référentiel d'évaluation des cellules mononucléées (CMN) issues du sang périphérique allogéniques

Certains dossiers de demande d'autorisation ont pour titre « lymphocytes T issus du sang périphérique allogéniques ». Les membres de la commission considèrent à l'unanimité que l'intitulé correct est « cellules mononucléées issues du sang périphérique allogéniques ». Celui-ci sera repris dans les autorisations et les demandes d'informations complémentaires, quel que soit l'intitulé figurant dans le dossier du demandeur.

2-1 Points critiques

(Voir synthèse dans le tableau 2 annexé au présent compte-rendu)

L'ensemble des points suivants s'appliquera pour les dossiers de demande d'autorisation de préparations de CMN issues du sang périphérique allogéniques.

- Typage HLA (Human Leucocyte Antigen)

L'absence d'informations sur les méthodes de typage n'est pas un point critique mais il serait souhaitable que le dossier précise dans quel laboratoire est réalisé le typage HLA et si ce laboratoire a l'accréditation EFI (European Federation for Immunogenetics).

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

- Groupage ABO

Le groupe sanguin est déterminé systématiquement pour le donneur et le receveur. L'absence de référence à cette analyse constitue un point critique

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

- Description du procédé

o Déplasmatisation : le dossier doit comporter des informations sur la gestion des greffons ABO incompatibles (« arbre décisionnel ») et les critères de décision pour la réalisation d'une déplasmatisation doivent être indiqués dans le dossier

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

o Décongélation : cette étape doit être décrite et le rendement en cellules CD3+ après décongélation doit être au minimum $\geq 50\%$.

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

- Validation du procédé

Le procédé doit être validé et des données doivent être fournies pour un certain nombre de préparations (fonction du niveau d'activité) afin de s'assurer de la maîtrise du procédé.

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

- Contrôles du produit fini et du greffon

o CD3 : le nombre de cellules CD3/kg de receveur ne fait pas l'objet d'une spécification, car il dépend du type de greffe. La fourchette s'étend de 10^5 CD3/kg au minimum à 10^8 CD3/kg au maximum, avec des doses le plus souvent entre 10^6 et 10^7 CD3/kg. Une prescription avec la description des différentes doses doit être fournie à l'unité de thérapie cellulaire

(prescription de congélation pour la description des différentes doses à congeler, prescription de décongélation pour définir la dose qui doit être décongelée)

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

o CD19 : le nombre de cellules CD19 est déterminé pour information et ne fait pas l'objet d'une spécification.

o Globules rouges (GR) : un volume maximal de GR/kg doit être défini en cas d'incompatibilité ABO majeure et constitue un point critique.

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

o Viabilité : la viabilité des CNT dans une préparation de CMN est égale ou supérieure à celle des CNT dans une préparation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) périphériques. Les valeurs attendues sont donc les mêmes que pour les CSH périphériques, et la viabilité est un paramètre important, en particulier en cas de congélation.

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

- Stabilité du greffon

L'absence de données de stabilité est acceptable pour les produits frais et les produits décongelés. Les données de stabilité des préparations de CSH périphériques peuvent être présentées, car les préparations de CMN décongelées sont généralement de meilleure qualité que les CSH périphériques décongelées.

Une étude de stabilité serait néanmoins intéressante, 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.**

- Données d'efficacité clinique

Les résultats cliniques de donor lymphocyte infusion (DLI) sont trop variables pour être interprétables à partir des données d'une seule unité de thérapie cellulaire. Des données bibliographiques sont donc suffisantes pour le dossier de demande d'autorisation.

2-2 Indications thérapeutiques

Après discussion avec le clinicien hématologue présent lors de la réunion, le libellé suivant a été proposé :

« Immunomodulation pour la prévention ou le traitement de la rechute de la maladie hématologique chez des patients préalablement soumis à une allogreffe de CSH et n'ayant pas fait de GVH* ou une GVH modérée ».

*GVH : graft versus host disease = réaction du greffon contre l'hôte

Ce libellé sera envoyé par e-mail aux différents cliniciens membres de la commission pour être définitivement validé lors de la prochaine séance de la commission.

Dossier PPC98

Réponse sursis à statuer

Demandeur : Hôpital Necker

Produit : CSH issues du sang périphérique allogéniques

Monsieur Varet (Chef du service d'hématologie de l'Hôpital Necker-Enfants Malades de Paris) qui présente un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC98 au motif qu'il travaille à l'Hôpital Necker, a quitté la séance lors du traitement de ce dossier et n'a donc participé ni au débats, ni au vote.

Points délibératifs

La réponse apportée par le demandeur à la question suspensive est complète. En effet, en cas d'incompatibilité ABO, le laboratoire de préparation a mis en place des mesures de traitement et d'information au praticien greffeur, permettant de limiter les effets indésirables pouvant être liés à un volume de globules rouges injectés important.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC98 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 figurant dans le compte rendu de la séance n° 24 du 27 avril 2010 (disponible sur le site internet de l'Afssaps).

Dossier PPC85

Réponse sursis à statuer

Demandeur : EFS Rhône Alpes, Site de Lyon

Produit : CSH issues de la moelle osseuse 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 PPC85 pour le 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

Les réponses apportées par le demandeur aux questions suspensives sont satisfaisantes. En effet, les moelles osseuses sont maintenant filtrées systématiquement, les points critiques et les critères associés sont décrits, et les données de validation montrent la maîtrise du procédé par le demandeur. Les réponses aux questions non suspensives ont également été fournies et sont satisfaisantes.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC85 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 dans le compte rendu de la séance n° 24 du 27 avril 2010 (disponible sur le site internet de l'Afssaps).

Dossier PPC127

Nouvelle demande

Produit : CMN issues du sang périphérique allogéniques

Un membre de la commission qui présente un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC127, en raison du lien avec le demandeur, a quitté la séance lors du traitement de ce dossier.

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, le dossier ne comporte pas d'informations sur la gestion des incompatibilités ABO mineures et la déplasmatisation. De plus, les données du demandeur sont peu détaillées, en particulier pour documenter la stabilité du produit décongelé.

La commission émet un avis défavorable sur le dossier PPC127 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 au point II-2 du présent compte-rendu.

Dossier PPC132

Nouvelle demande

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

Produit : CMN 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 PPC132 pour le motif qu'elle travaille dans un site de l'EFS, a quitté la séance lors du traitement de ce dossier.

Points délibératifs

La documentation fournie permet de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CMN issues du sang périphérique allogéniques. En effet, le procédé est bien décrit et des données de validation sont présentées ; les contrôles et les spécifications sont indiqués.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC132 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 du présent compte-rendu.

Dossier PPC134

Nouvelle demande

Demandeur : EFS Pays de la Loire, Site de Nantes

Produit : CMN 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 PPC134 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

La documentation présentée par le demandeur fournit les garanties nécessaires sur la qualité et l'efficacité du produit. Le procédé et les contrôles, avec les spécifications associées, sont clairement décrits. Des données de validation du procédé sont disponibles sur les préparations des trois dernières années.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC134 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 au point II-2 du présent compte-rendu.

Dossier PPC128

Nouvelle demande

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

Un membre de la commission qui présente un conflit d'intérêts important sur le dossier PPC128, au motif d'un lien avec le demandeur, a quitté la séance lors du traitement de ce dossier et n'a donc participé ni aux débats, ni au vote.

Points délibératifs

La documentation fournie ne permet pas de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation car les informations concernant l'appareil d'irradiation sont insuffisantes et aucune information n'est présentée sur la validation du test de transformation lymphoblastique.

La commission émet 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 lors de cette séance au point II-1 du présent compte-rendu.

Dossier PPC130

Nouvelle demande

Demandeur : EFS Rhône Alpes, Site de Saint-Ismier

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

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 PPC130 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

La documentation fournie par le demandeur permet de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CSH de sang placentaire allogéniques non apparentées. En effet, la description du procédé est complète, la prise en charge du prélèvement depuis la maternité jusqu'à l'unité de thérapie cellulaire est bien détaillée, et les données de validation du procédé montrent que les rendements sont corrects.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC130 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 PPC136

Nouvelle demande

Demandeur : EFS Rhône Alpes, Site de Saint-Ismier

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

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 PPC136 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

La documentation fournie par le demandeur permet de s'assurer de la maîtrise du procédé de préparation des CSH de sang placentaire allogéniques intrafamiliales. En effet, la description du procédé est complète et les données de validation du procédé montrent que les rendements sont corrects.

La commission émet un avis favorable sur le dossier PPC136 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 (disponible sur le site internet de l'Afssaps).

III) Questions diverses ou points d'actualité

Point concernant le quorum

Le Président a souhaité rappeler aux membres de la commission que les titulaires qui ne peuvent assister à une séance de la commission doivent contacter leur suppléant et s'assurer que celui-ci est disponible pour les remplacer. D'autre part, le manque de disponibilité de certains membres pour expertiser les dossiers et assister aux réunions est susceptible d'empêcher le respect des délais réglementaires d'instruction des dossiers.

Point sur les systèmes de PCE

Lors de la discussion sur le référentiel d'évaluation des préparations pour PCE, certains membres ont évoqué la procédure de PCE en système fermé, réalisée avec la spécialité Uvadex (8-méthoxyorsoralène) disposant d'une AMM, pour laquelle il n'y a pas de contrôle qualité avant ré-injection, l'ensemble de la procédure étant réalisé en une seule opération. Il a été rappelé qu'Uvadex doit être utilisé avec un dispositif de photophérèse précis et n'a l'AMM que dans l'indication du traitement palliatif des manifestations cutanées des lymphomes T cutanés résistants aux autres formes de traitement. Si ce médicament est utilisé dans d'autres indications, en particulier dans le traitement de la GVH, il s'agit d'une utilisation hors-AMM.

Etiquetage des préparations de thérapie cellulaire

Lors de l'évaluation de certains dossiers, les membres de la commission ont constaté que les informations fournies sur les étiquettes étaient incomplètes ou les étiquettes proposées inadaptées. Il conviendrait de fournir dans le dossier de chaque préparation un modèle d'étiquette pour le produit de départ et pour le produit à administrer au patient (chapitre 1-3-2 du dossier de demande d'autorisation d'un produit de thérapie cellulaire, disponible sur le site internet de l'Afssaps).

Tableau 1 : POINTS CRITIQUES CELLULES MONONUCLEES AUTOLOGUES ISSUES D'APHERESE IRRADIEES PAR UVA EN PRESENCE DE 8-MOP

ELEMENTS DU DOSSIER	POINTS A DISCUTER	POINT CRITIQUE*		REMARQUE NON SUSPENSIVE		COMMENTAIRES
		OUI	NON	OUI	NON	
Pré-don	Taux de leucocytes connu ? Autres spécifications ?		X X	X	X	Le taux de leucocytes doit être connu mais n'est pas bloquant
Description du procédé	Dilution - étape systématique ? - critères de décision non précisés / consensus sur ces critères - absence de description du mode opératoire Incubation Irradiation - non indiquée, dose non précisée - absence de description du mode opératoire - description de l'appareil	X X	X X		X	Au minimum, les transformations réalisées doivent être mentionnées. Les critères doivent être précisés. Dilution à 300 ml pour le procédé Vilbert-Lourmat Pas d'incubation préalable des cellules avec le 8-MOP avant irradiation La dose d'irradiation doit être indiquée L'hématocrite doit être connu et la dose d'irradiation adaptée à l'hématocrite
Développement/validation du procédé	Absence de données de validation ou de suivi de préparations Validation des différentes étapes (irradiation...) nécessaire ou données de suivi globales suffisantes	X			X	Des données doivent être présentées pour un certain nombre de préparations (fonction de l'activité).
Contrôles du produit de départ	Spécification sur le nombre de CNT ? Spécification sur la viabilité ?		X X		X X	Pas de spécification sur le nombre de CNT ni sur la viabilité
Contrôles du produit fini	Spécification sur le nombre de CNT ? Spécification sur la viabilité ? % de l'inhibition de prolifération (TTL) - consensus sur la valeur minimale d'acceptation ? - la valeur doit être connue avant libération ? Bactériologie	X	X X X	X	X	Pas de spécification sur le nombre de CNT Pas de spécification sur la viabilité, mais le délai entre prélèvement et injection doit être < 6h Une spécification doit être définie Valeur > 70% Valeur connue a posteriori mais critère de validation Bactériologie obligatoire sur le produit fini
Stabilité du greffon FRAIS	Absence de données : acceptable ?		X	X		Absence de données acceptable, délai < 6h

Conditions de stockage/transport	Consensus sur la durée maximale à ne pas dépasser entre le prélèvement et la réinjection au patient		X	X		
PTA	Absence d'informations sur les PTA utilisés Absence de fiche descriptive pour les produits dont le statut n'est pas précisé		X	X		Comme pour les autres types cellulaires**
Validation des méthodes	Absence de validation du TTL	X				

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

**sauf pour le 8-MOP : l'absence d'information sur le 8-MOP (référence à une autorisation ou documentation permettant de s'assurer de sa qualité et de son innocuité) conduira à une question suspensive du fait de la criticité de ce produit pour le procédé de PCE. Ce point sera validé lors de la prochaine réunion de la commission.

Tableau 2 : POINTS CRITIQUES CELLULES MONONUCLEEES ISSUES DU SANG PERIPHERIQUE ALLOGENIQUES

ELEMENTS DU DOSSIER	POINTS A DISCUTER	POINT CRITIQUE*		REMARQUE NON SUSPENSIVE		COMMENTAIRES
		OUI	NON	OUI	NON	
Typage HLA et recherche anticorps	Détail des méthodes d'analyse		X	X		Le typage HLA doit être mentionné. Préciser le laboratoire d'analyses et son accréditation EFI
Groupage ABO		X				Le dossier doit faire référence à la détermination du groupe sanguin du donneur et du receveur
Description du procédé	<p>Déplasmatisation - non indiquée ou critères non précisés - consensus sur les critères de décision ?</p> <p>Décongélation consensus sur le rendement attendu ?</p>	X X X	X	X		<p>Les critères doivent être précisés Evaluation fonction des explications du dossier</p> <p>La décongélation doit être décrite Rendement ≥ 50%</p>
Possibilité d'utiliser des greffons non lavés			X	X		Remarque non suspensive en cas d'absence d'informations
Développement/validation du procédé	<p>Absence de données de validation ou de suivi de préparations</p> <p>Validation des différentes étapes nécessaire ou données de suivi globales suffisantes</p>	X	X	X		<p>Des données doivent être présentées pour un certain nombre de préparations (fonction de l'activité)</p> <p>Données de suivi suffisantes si rendements cellulaires fournis</p>
Contrôles du produit fini (frais ou avant congélation) et du greffon décongelé	<p>Spécification sur le nombre de CD3/kg consensus sur un critère d'acceptation ?</p> <p>Spécification sur le nombre de CD19/kg</p> <p>Spécification sur volume ou quantité maximum de globules rouges acceptable</p> <p>Viabilité consensus sur un critère d'acceptation ?</p>	X X X	X X	X	X	<p>Pas de spécification pour le nombre de CD3/kg. L'existence d'une prescription avec les doses de CD3/kg doit être indiquée</p> <p>CD19 pour information</p> <p>Un critère doit être fixé en cas d'incompatibilité ABO majeure</p> <p>La viabilité attendue pour les produits cryoconservés doit être indiquée</p>
Stabilité du greffon	<p>Absence de données produits frais</p> <p>Absence de données produits décongelés</p>		X X	X X		Les données de stabilité de CSH périphériques peuvent être présentées
Données d'efficacité clinique			X		X	