

Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques
Département de l'Evaluation des Produits Biologiques
Unité des Produits Biologiques à Effet Thérapeutique

COMPTE-RENDU

COMMISSION DE THERAPIE GENIQUE ET CELLULAIRE

N°24

Mardi 27 avril 2010 de 13 h 30 à 17 h 00

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

Afssaps
Personnes présentes
Mme DESANLIS Mme DUFFOUR M. GALDBART Mme JACOB Mme LABBE Mme LUCAS

I- Approbation du compte rendu de la séance du 23/03/2010

Un membre qui n'était pas présent à la commission n°23 a demandé des clarifications sur la « dérogation » concernant le stockage pendant un maximum de 72h des prélèvements provenant de l'étranger. Il a été précisé que cette durée doit être exceptionnelle et c'est cette exception par rapport à la routine qui fait l'objet de la dérogation. En effet, seule la durée particulière de certains transports de greffons provenant de l'étranger peut justifier de déroger à la règle générale qui consiste à débiter la préparation des PTC dans les 48 heures maximum suivant leur prélèvement.

Le compte rendu de la commission n°23, qui a eu lieu le 23 mars 2010, a ensuite été approuvé à l'unanimité des membres présents.

II- Synthèse des recommandations émises par la Commission en vue de leur mise en ligne sur le site de l'Afssaps

Lors des réunions précédentes de la commission, il avait été décidé de rendre publiques les recommandations émises par la commission, en publiant les comptes-rendus sur le site internet de l'Afssaps. Il a été proposé de réaliser une synthèse des premières recommandations de la commission dans le compte-rendu de la réunion du 24 avril. Les futures recommandations seront publiées dans le compte-rendu de la séance à laquelle elles auront été émises, afin que les opérateurs en soient informés. Cette proposition a été approuvée à l'unanimité (majorité) des membres présents. La synthèse des recommandations de la commission de thérapie génique et cellulaire est présentée dans l'**annexe I**.

III- Règlement intérieur

Le projet de règlement intérieur envoyé aux membres avait été discuté à la séance du 23 mars et n'avait fait l'objet d'aucune remarque, mais son adoption avait été reportée du fait du peu de membres présents. Lors de la réunion du 27 avril, un membre a indiqué que la limitation à 6 mois du délai de réponse à une demande d'informations complémentaires, mentionnée dans le règlement intérieur, ne permettait pas de répondre dans les délais dans certains cas. Il a été précisé que ce délai n'est pas fixé par le règlement mais par le décret n°2008-968 relatif aux conditions d'autorisation des activités portant sur les tissus et leurs dérivés, les préparations de thérapie cellulaire, de thérapie génique et de thérapie cellulaire xénogénique, et aux conditions d'autorisation de ces produits. Dans le cas où un centre n'est pas en mesure de répondre dans le délai imparti, il a la possibilité de retirer sa demande et de la redéposer lorsqu'il peut fournir les informations complémentaires demandées. Les solutions envisageables seront discutées au cas par cas avec le demandeur.

Le règlement intérieur a ensuite été approuvé à l'unanimité des membres présents.

IV- Discussion sur une éventuelle posologie maximale de CD34+/kg pour les CSHP allogéniques

Lors de la séance du 23 mars, il avait été abordé l'absence de consensus sur une borne haute de CD34+ à injecter en utilisation allogénique. La commission a souhaité rediscuter de ce point afin de déterminer si des arguments existent pour définir une borne haute. L'ensemble des membres a été d'accord pour conclure qu'il n'était pas possible de fixer une borne haute, la décision de la dose maximale administrée revenant au clinicien greffeur. Il a été rappelé qu'une forte dose de cellules CD34+ dans le prélèvement est associée à une forte dose de cellules T, et peut accroître le risque de GVH (Graft Versus Host disease, réaction du greffon contre l'hôte).

Les membres ont indiqué qu'il serait intéressant d'avoir l'avis d'une société savante sur ce point et il a été décidé d'interroger les cliniciens membres de la commission absents à cette séance.

D'autre part, il a été rappelé que le nombre minimum de CD34+/kg est un critère libérateur pour les CSHP (cellules souches hématopoïétiques périphériques) allogéniques et doit donc être connu avant la libération du produit.

V- Référentiel d'évaluation des CSH allogéniques d'origine médullaire

Une liste de points à discuter pour définir leur caractère critique pour l'évaluation, ainsi que les indications thérapeutiques déjà validées pour les CSH périphériques allogéniques, ont été envoyées aux membres avec la convocation. Ces éléments ont été discutés en réunion. Il est à noter que la discussion a porté sur les points spécifiques aux CSH allogéniques d'origine médullaire. Les points critiques déjà identifiés pour les CSH périphériques allogéniques (absence d'informations sur la détermination du groupe ABO, absence de critères de décision pour la réalisation d'une déplasmatisation, absence de spécification sur le volume maximum de globules rouges dans le produit en cas d'incompatibilité ABO majeure) sont applicables et ont été inclus dans la liste.

V-1- Discussion sur les points critiques (cf synthèse en annexe II)

- Description du procédé

- Filtration : cette étape doit être systématique, elle est parfois réalisée au moment du prélèvement. Il est donc nécessaire de s'assurer qu'elle est réalisée et par qui (site de prélèvement ou unité de thérapie cellulaire -UTC-) et l'absence d'information sur cette étape constitue un point critique.

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

- Désérythrocytation : la technique doit être décrite dans le dossier et validée. Les méthodes les plus utilisées sont la centrifugation sur un appareil de type Cobe Spectra et la centrifugation sur gradient de Ficoll sur un appareil de type Cobe 2991. La réalisation d'un buffy coat (séparation de la couche leucoplaquettaire) par centrifugation sur Cobe 2991 est également pratiquée. Les autres méthodes seront évaluées au cas par cas. D'autre part, les critères de décision pour la réalisation de cette opération de transformation doivent être indiqués dans le dossier.

→ **une phrase-type sera rédigée et constituera une question suspensive en cas d'absence de description de la méthode et/ou des critères de décision dans le dossier**

Il a été précisé que le rendement de désérythrocytation réalisée sur un appareil de type Cobe Spectra ou par gradient de Ficoll doit être basé sur les cellules CD34. Il n'est pas possible de définir un critère d'acceptation commun à tous les dossiers pour le rendement, celui-ci doit être validé par chaque UTC sur la base des résultats de contrôle qualité avant/après désérythrocytation.

- Déplasmatisation : le rendement de déplasmatisation peut être basé sur les Cellules Nucléées Totales (CNT).

- Validation du procédé

- Des données de validation du procédé ou des données de suivi sur un certain nombre de préparations doivent être fournies et leur absence constitue un point critique, comme pour les autres types de CSH.
- La congélation de CSH de moelle osseuse étant très exceptionnelle, il est impossible d'avoir des données de validation. En cas de congélation, le dossier devra préciser dans quels cas exceptionnels les CSH d'origine médullaire peuvent être congelées.

→ **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

- CNT : il n'est pas possible de fixer de valeur minimum, en particulier après désérythrocytation, car le nombre de CNT par kg de receveur qui pourra être administré dépend de la quantité dans le prélèvement de moelle osseuse (avec un rapport de poids donneur/receveur généralement défavorable, le donneur ayant un poids plus faible que le receveur).
- CD34 : il n'y a pas de critère d'acceptation minimum à imposer, mais le nombre de CD34+/kg doit être connu avant libération et est un critère libérateur.

→ **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.
- Globules rouges (GR) : le volume de GR/kg doit être déterminé après désérythrocytation et un critère d'acceptation doit être défini pour le volume maximal de GR/kg en cas d'incompatibilité ABO majeure. Ceci constitue un point critique.

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

- 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**

- Stabilité du greffon

- Produit frais : une étude de stabilité est difficilement réalisable sur la moelle osseuse fraîche, mais des données sur la stabilité à réception à l'unité de thérapie cellulaire en fonction du temps écoulé depuis le prélèvement seraient intéressantes. Il sera donc demandé aux UTC de les fournir.

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

- Produit congelé : la cryoconservation étant exceptionnelle, une étude de stabilité est impossible à réaliser et des données de stabilité obtenues avec des préparations de CSH périphériques autologues sont acceptables.
- Conditions de stockage / transport
 - Il n'y a pas de consensus sur la température de stockage et de transport. Aucune différence n'a été montrée entre une température de +4°C/ +8°C et température ambiante (+18°C / +24°C), ces deux conditions étant utilisées suivant les centres. Une plage de température située entre +4°C et +24°C est acceptable.
 - Une durée de conservation de 24-48h est acceptable, une durée de 72h est possible de façon exceptionnelle pour les prélèvements provenant de l'étranger, comme pour les CSHP allogéniques.

V-2- Discussion sur les indications thérapeutiques

Le libellé défini pour les CSHP allogéniques a été rappelé :

« Reconstitution hématopoïétique et immunitaire dans le cadre du traitement des hémopathies malignes, de l'aplasie médullaire et de certaines pathologies constitutionnelles »

Les membres de la commission ont confirmé que les indications sont les mêmes pour les CSH de moelle osseuse allogéniques. Il a été précisé qu'il serait plus juste de parler d'aplasies médullaires au pluriel. L'indication approuvée à l'unanimité des membres présents et qui sera mentionnée dans les autorisations sera donc :

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

VI- 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 ALLOGENIQUES D'ORIGINE MEDULLAIRE

N° d'enregistrement : PPC14

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 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 issues de la moelle osseuse allogéniques. Un projet de sursis à statuer est proposé.

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

N° d'enregistrement : PPC31

Conflits d'intérêt :

Un expert 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.

Proposition d'un avis favorable suite à l'évaluation

Vote : Avis favorable à l'unanimité des membres présents

N° d'enregistrement : PPC70

Conflits d'intérêt :

Un expert 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 garantir la maîtrise du procédé de préparation des cellules souches hématopoïétiques issues de la moelle osseuse allogéniques. Un projet de sursis à statuer est proposé.

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

A l'occasion de l'évaluation du dossier PPC70, une mise au point a été faite sur le dossier PPC55 concernant les CSHP allogéniques. Le dossier est commun mais un avis favorable a été donné au dossier PPC55 alors que les mêmes informations constituant un point critique sont absentes pour les deux types de cellules. La commission a donc été informée que l'Afssaps ferait une demande d'informations complémentaires pour le dossier PPC55, même si celui-ci a eu un avis favorable. Après réception, les informations complémentaires fournies feront l'objet d'un nouveau passage en commission.

CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES ALLOGENIQUES PERIPHERIQUES

N° d'enregistrement : PPC89

Conflits d'intérêt :

Trois experts ne pouvant prendre part ni aux délibérations, ni au vote, en raison d'un conflit d'intérêt élevé 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

N° d'enregistrement : PPC92

Conflits d'intérêt :

Trois experts ne pouvant prendre part ni aux délibérations, ni au vote, en raison d'un conflit d'intérêt élevé 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

N° d'enregistrement : PPC93

Conflits d'intérêt :

Trois experts ne pouvant prendre part ni aux délibérations, ni au vote, en raison d'un conflit d'intérêt élevé 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

N° d'enregistrement : PPC95

Conflits d'intérêt :

Trois experts ne pouvant prendre part ni aux délibérations, ni au vote, en raison d'un conflit d'intérêt élevé 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 cellules souches hématopoïétiques issues de la moelle osseuse allogéniques. Un projet de sursis à statuer est proposé.

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

Annexe I : Synthèse des recommandations émises par la commission de thérapie génique et cellulaire au 24/04/2010

Recommandations générales

Ces recommandations portent sur le dossier et les informations importantes à fournir :

- Si des contrôles externes sont réalisés par l'AFSSAPS, ils pourront être joints au dossier de demande d'autorisation. Sinon, des données d'études réalisées par le demandeur pour s'assurer de la validation des contrôles devront être fournies.
- Les données de sortie d'aplasie : les fournir systématiquement

Ces recommandations portent également sur des pratiques qui pourraient être faites afin d'améliorer la maîtrise de la qualité du procédé :

- Réaliser un contrôle qualité sur le greffon prêt à être injecté : ceci permettra de s'assurer de la qualité de la préparation greffée, même si ce contrôle est non libératoire. L'analyse de ce résultat est importante pour réagir dans le cas de valeurs différentes de celles attendues, ceci dans un but d'amélioration du process et afin de prendre des décisions adaptées pour la prise en charge du patient en fonction des résultats.
- Réaliser une étude de stabilité et/ou une analyse des données bibliographiques pour justifier le choix d'une température de transport

Evaluation des demandes d'autorisation procédé/produit

Les experts ont souligné que plusieurs dossiers sont particulièrement difficiles à évaluer, car ils présentent des données relatives à plusieurs types de cellules. Dans certains cas, la présentation est suffisamment ordonnée, mais dans d'autres, les données portant sur chaque type cellulaire ne sont pas clairement identifiées.

L'AFSSAPS délivrera une autorisation par type de cellules (origine des cellules, usage autologue ou allogénique). Il est donc logique que des dossiers distincts soient soumis. Même s'il existe certains points communs, les différences (procédé, contrôles, indications) et le fait que des modifications valables pour un seul type de cellules puissent être apportées ultérieurement, justifient que des dossiers distincts soient soumis. En pratique, un dossier commun à plusieurs types de cellules est complexe à évaluer et à gérer.

Lors de la notification d'autorisation ou de demandes d'informations complémentaires pour le premier type de cellules évalué, il sera donc suggéré aux UTC ayant fourni un dossier commun à plusieurs types de CSH, et trop confus pour permettre d'évaluer la qualité des procédés/produits, de fournir des dossiers séparés pour les types de cellules qui n'auront pas encore fait l'objet d'une évaluation.

Questions critiques récurrentes rencontrées lors de l'évaluation des dossiers de CSH périphériques autologues

L'AFSSAPS a souhaité recueillir l'avis des experts de la commission sur deux points qui constituent des questions récurrentes dans les dossiers en cours d'évaluation :

1) Température de transport des greffons

Alors que dans la plupart des dossiers les greffons sont transportés à une température de 18 – 24°C pendant une durée maximale de 4 à 6 heures, comme mentionné dans les bonnes pratiques fixées par l'arrêté du 29 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives à la conservation, à la transformation et au transport des tissus d'origine humaine utilisés à des fins thérapeutiques, certains sites réalisent un transport à 2 – 8 °C et ne fournissent pas d'étude de stabilité démontrant la qualité des cellules transportées à cette température.

Avis de la commission : l'absence de données de stabilité du transport des greffons, que ce soit à 18-24°C, comme il est recommandé dans les Bonnes Pratiques précitées de 1998, ou à température réfrigérée (4-12°C), ne constitue pas un point bloquant mais des recommandations seront notifiées aux banques concernant ces pratiques. Le choix de cette température doit être justifié, soit par une analyse critique de la littérature, soit par une étude de stabilité réalisée par l'établissement concerné. De plus, la maîtrise de la température de transport choisie devra être prouvée en fournissant des données de suivi de température durant le transport et/ou par des contrôles qualité sur les greffons transportés. La validation ne pourra enfin se faire sans des données de sortie d'aplasie suite à l'injection de ces greffons transportés dans les conditions définies.

2) Absence de lavage des greffons décongelés à l'unité de thérapie cellulaire

Si la majorité des unités de thérapie cellulaire lavent systématiquement leurs greffons après décongélation, certaines unités de thérapie cellulaire ne le font pas dans certains cas, sans fournir d'informations sur la qualité du produit après transport de l'unité de thérapie cellulaire au centre greffeur, ni sur les critères conduisant à ne pas laver et sur les modalités de transport. La question posée est : les informations sur les circonstances, les modalités et l'impact de cette pratique doivent-elle être obtenues (demande d'information complémentaire) avant de pouvoir donner un avis favorable ?

Avis de la commission : le débat a finalement englobé les cas des greffons décongelés à l'unité de thérapie cellulaire et non lavés et les cas des greffons décongelés au lit du malade.

Il a été indiqué que l'absence de lavage entraîne la présence de débris et cellules mortes dans le produit, en plus de la présence de DMSO. Les raisons qui font que les unités de thérapie cellulaire ne lavent pas devraient être précisées, de même que les conditions de décongélation, et les données de sorties d'aplasie des patients devraient être fournies. L'absence de ces informations sur les circonstances, les modalités et l'impact de cette pratique n'empêche pas un avis favorable, sachant que pour certains établissements, l'envoi de greffons congelés et qui ne seront pas lavés après réception par le centre greffeur se fait pour des raisons de distance des centres greffeurs. Cependant, plusieurs recommandations sont à formuler et plusieurs informations complémentaires sur cette pratique devront être fournies lors de toutes nouvelles soumissions de dossier.

Les informations concernant les critères de décision de l'injection de greffons non lavés devront être explicitées, en précisant les conditions de transport de ces greffons, les conditions de décongélation lorsqu'elles sont différentes de celles des greffons lavés et les responsables de cette décongélation.

Des informations complémentaires pourraient être apportées : un contrôle qualité pourrait être réalisé à cette étape, même si les résultats sont obtenus a posteriori, et les données de sortie d'aplasie pourraient être également jointes, afin d'étudier l'éventuel impact de cette pratique sur le délai de sortie d'aplasie. Ces données pourraient être accompagnées du taux de CD34 injectés, de l'âge du patient et du traitement myéloablatif reçu préalablement. Un point devra être fait sur les compléments d'information à demander.

Référentiel d'évaluation des CSH périphériques allogéniques

1) Points critiques (voir synthèse dans le tableau 1)

On entend par point critique un élément du dossier conduisant à une question suspensive s'il n'est pas ou est mal renseigné. Les points critiques déjà identifiés pour les CSH périphériques autologues sont applicables.

- Méthodes de typage HLA

Accord des membres à l'unanimité pour conclure que l'absence d'informations sur les méthodes de typage n'est pas un point critique. Il serait cependant 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**

- Contrôles du produit fini et du greffon

o CFU-GM : leur nombre est connu après la greffe et ne constitue pas un point critique.

o CD3 : le nombre de CD3 doit être déterminé systématiquement mais n'est pas libérateur

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

o CD34 : le nombre de CD34 doit être $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$, le souhait est généralement de $\geq 4 \times 10^6/\text{kg}$, avec une valeur maximale à ne pas dépasser de $8 \times 10^6/\text{kg}$.

o Globules rouges (GR) / hématoците : le volume de globules rouges par kg de receveur est plus informatif que l'hématoците. La valeur maximale généralement admise est $< 0.2 \text{ ml GR/kg}$. Un volume maximal de GR/kg doit être défini en cas d'incompatibilité ABO 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 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**

o Numération et viabilité sont des paramètres importants, en particulier en cas de congélation

→ **une phrase-type sera rédigée et constituera, soit une question suspensive en cas d'absence d'informations sur la viabilité pour les produits cryoconservés, soit une remarque non suspensive dans les autres cas**

- Description du procédé

- o Le dossier doit comporter des informations (« arbre décisionnel ») sur la gestion des greffons ABO incompatibles.
- o Déplasmatisation : les critères de décision pour la réalisation de cette opération 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**

Selon les membres de la commission, le critère de décision pour la déplasmatisation est un titre d'anticorps anti-A, anti-B > 1/64. Le choix d'un autre titre sera évalué en fonction des explications fournies dans le dossier.

- o Désérythrocytation : cette opération n'est jamais réalisée pour les CSH périphériques allogéniques. Si un centre la réalise, ceci devra être explicité dans le dossier (remarque non suspensive).

- Stabilité du greffon

- o Produit frais : une étude de validation n'est pas possible pour le produit frais. Il serait intéressant que le dossier présente des données du laboratoire de départ et des données à réception à l'unité de thérapie cellulaire. Cependant, les données de départ ne sont pas toujours fiables lorsque le prélèvement vient de l'étranger.
- o Produit congelé : des données de stabilité obtenues avec des préparations de CSH périphériques autologues sont acceptables.

- Validation du procédé

- o Une validation de l'étape de déplasmatisation, avec détermination des titres d'hémolysines avant/après déplasmatisation sur quelques produits, serait intéressante, mais son absence ne constitue pas un point critique

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

- o Des données de suivi de préparations, sans validation des différentes étapes du procédé, sont suffisantes, à condition que des données de rendement cellulaire soient fournies. En effet, celles-ci sont importantes pour évaluer les pertes après déplasmatisation.

2) Indications thérapeutiques

A la demande de l'Afssaps, les membres ont été d'accord pour identifier des indications ou domaines thérapeutiques où l'utilisation des CSH périphériques allogéniques fait l'objet d'un consensus (approche « macroscopique »). Si des indications « niches » spécifiques à certains centres existent, elles seront discutées séparément. La discussion a porté sur les indications consensuelles. Plusieurs membres ont évoqué les publications de l'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation), qui sont le reflet d'une activité majoritaire d'allogreffe en Europe. Il a été précisé que les CSH périphériques allogéniques ne peuvent être distribuées qu'à des centres d'allogreffe autorisés, et que les médecins du centre de greffe doivent justifier par écrit l'indication pour laquelle ils font la demande d'allogreffe.

Il a été indiqué que la greffe de CSH périphériques allogéniques n'est pas pratiquée pour réaliser seulement une reconstitution hématopoïétique, mais a également pour objectif d'utiliser le système immunitaire du donneur. Aussi, il a été suggéré de définir une indication couvrant l'utilisation des CSH périphériques allogéniques pour reconstituer les systèmes hématopoïétiques/immunitaires, et permettant de la différencier de l'utilisation pour reconstituer d'autres organes/tissus.

Le libellé suivant a été proposé :

« reconstitution hématopoïétique et immunitaire dans le cadre du traitement des hémopathies malignes, de l'aplasie médullaire et de certaines pathologies constitutionnelles »

Tableau 1 : POINTS CRITIQUES CSH PERIPHERIQUES ALLOGENIQUES

ELEMENTS DU DOSSIER	POINTS A DISCUTER	POINT CRITIQUE*		REMARQUES
		OUI	NON	
Typage HLA et recherche anticorps	Détail des méthodes d'analyse		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	Déplasmatisation (non indiquée ou critères non précisés) - consensus sur les critères de décision ? - consensus sur le mode opératoire (vitesse, durée centrifugation) ? Désérythrocytation : impossible pour CSHP allogéniques ? Si désérythrocytation possible, critères de réalisation et mode opératoire Formulation du produit frais (non précisée, sans macromolécules)	X	X X X	Les critères doivent être précisés Evaluation fonction des explications du dossier Validation du procédé Normalement pas réalisée. Si elle est pratiquée elle devra être explicitée Pas spécifique des CSHP allogéniques
Possibilité d'utiliser des greffons non lavés			X	Remarque non suspensive en cas d'absence d'informations sur l'utilisation de greffons décongelés non lavés
Développement/validation du procédé	Validation des différentes étapes (déplasmatisation...) nécessaire ou données de suivi suffisantes Données sur CSHP autologues acceptables ou non		X X	Données de suivi suffisantes si rendements cellulaires fournis Données sur CSHP autologues acceptables pour valider la cryoconservation
Contrôles du produit fini et du greffon	Spécification sur le nombre de CD34/kg Spécification sur le nombre de CFU-GM/kg Spécification sur volume ou quantité maximum de globules rouges acceptable Spécification sur l'hématocrite Spécification sur le nombre de CD3 Numération et viabilité Recherche hémolysines	X	X X X X	Le nombre de CD34 doit être $\geq 2 \times 10^6$ /kg mais une quantité inférieure peut être injectée Un critère doit être fixé, en général < 0.2 ml/kg Moins informatif que le volume de globules rouges / kg, qui doit être privilégié Ce n'est pas un critère libérateur Viabilité critique si cryoconservation
Stabilité du greffon	Données de stabilité pour les greffons frais (généralement absentes) Données sur CSHP autologues acceptables ou non		X X	Une étude de stabilité n'est pas faisable Données sur CSHP autologues acceptables pour les produits cryoconservés
Conditions de stockage/transport				Pas évoqué, pas spécifique des CSHP allogéniques

*point conduisant à une question suspensive s'il est non ou mal renseigné

Annexe II : POINTS CRITIQUES CSH ISSUES DE MOELLE OSSEUSE ALLOGENIQUES DEFINIS A LA REUNION DU 27 AVRIL 2010

POINTS CRITIQUES CSH MEDULLAIRES ALLOGENIQUES						
ELEMENTS DU DOSSIER	POINTS A DISCUTER	POINT CRITIQUE*		REMARQUE NON SUSPENSIVE		COMMENTAIRES
		OUI	NON	OUI	NON	
Groupage ABO		X				Le dossier doit faire référence à la détermination du groupe sanguin du donneur et du receveur
Description du procédé	Filtration : étape systématique à réaliser en amont ?	x				La filtration doit être systématique
	Concentration Buffy coat : - non indiquée ou critères non précisés - Consensus sur le rdmt CNT/CD34 attendu ? - techniques reconnues	X	X			Si désérythrocytation faite par buffy coat Pas de consensus sur le rendement
	Déplasmatisation - non indiquée ou critères non précisés - Consensus sur le rdmt CNT/CD34 attendu ?	X	X			Pas de consensus sur le rendement
	Désérythrocytation : - non indiquée - critères de réalisation non précisés - Consensus sur le rdmt CNT/CD34 attendu ? - mode opératoire : absence de description techniques reconnues	X X X	X			Pas de consensus sur le rendement
	Greffon utilisable sans avoir été transformé?					Oui, après filtration
Possibilité d'utiliser des greffons non lavés			X	X		Remarque non suspensive en cas d'absence d'informations sur l'utilisation de greffons décongelés non lavés
Développement/validation du procédé	Validation des différentes étapes (déplasmatisation, désérythrocytation...) nécessaire ou données de suivi suffisantes	X				Validation des différentes étapes ou données de suivi
	Données sur CSHP autologues pour décongélation acceptables ou non ?		X	X		Préciser dans quelles conditions il y a congélation
Contrôles du produit fini et du greffon	Spécification sur le nombre des CNT/kg (2.10 ⁸ /kg?) Minimum après désérythrocytation : ≥ 1 ou 0,5 ou 0,3.10 ⁸ /kg ?		X			
	Spécification sur le nombre de CD34/kg (de ≥ 0,5 à ≥ 4.10 ⁶ /kg ?)		X	X		Remarque non suspensive si le nombre de CD34/kg n'est pas libératoire
	Spécification sur le nombre de CFU-GM/kg (de ≥ 1 à 4.10 ⁴ /kg) Spécification sur volume ou quantité maximum de globules rouges acceptable : même spec que CSHP allo (< 0,2 ml GR/kg)	X		X		
	Ficoll : Produit sans statut, quels documents exigés (CoA) ? Recherche hémolysines résiduelles si déplasmatisation		X	X		CoA pour s'assurer que le Ficoll est stérile/apyrogène
	Détermination volume GR avant et après désérythrocytation si incompatibilité ABO majeure	X				Le volume de GR/kg doit être déterminé après désérythrocytation, pas avant
	Rendement des étapes de transfo basé sur les CNT et/ou les CD34 ? Valeurs minimales de rendement à exiger		X	X		Rendement CNT pour déplasmatisation, rendement CD34 pour désérythrocytation
Stabilité du greffon	Greffons frais : absence de données de stabilité acceptable ou non (données généralement absentes) Produit cryoconservé : - absence de données : acceptable ou non - données sur CSHP autologues : acceptables ou non		X	X		Une étude de stabilité n'est pas faisable
			X			Données sur CSHP autologues acceptables pour les produits cryoconservés
Conditions de stockage/transport	Conservation : - consensus sur température de stockage - consensus sur durée de stockage après prélèvement et après transformation		X			Plage 4-24°C acceptable Durée de 24-48h acceptable, 72h exceptionnel pour prélèvements de l'étranger
	Transport : plage 2-24°C ou 4-24°C : acceptable ou non					