

Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, thérapie cellulaire, produits sanguins et radiopharmaceutiques
Pôle hémovigilance, produits sanguins, thérapie cellulaire, transplantation et radiopharmaceutiques.
Personnes en charge : Isabelle Sainte-Marie - Muriel Fromage - Nadra Ounnoughene

CSP PSL Séance du 8 octobre 2019

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Présentation du règlement intérieur des CSP	Information
1.2	Tour de table.	Information
1.3	Adoption de l'ordre du jour.	Adoption
1.4	Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts	Information
1.5	Adoption du CR de la réunion N°2019-02 du Groupe de travail « Produits Sanguins Labiles et Donneurs de sang » du 13 juin 2019.	Information
1.6	Présentation de l'évaluation d'un dossier PSL (Avis aux demandeurs) et de l'hémovigilance « donneurs de sang »	Information
2.	Dossiers thématiques hémovigilance des donneurs de sang	
2.1	Point d'étape « Prévention de la carence martiale chez les donneurs de sang ».	Information / Discussion
2.2	Avis sur des déclarations d'EIGD (effets indésirables graves donneurs) : analyse de 7 cas déclarés sur E-Fit	Discussion
3.	Dossiers Produits Sanguins Labiles	
3.1	DM-2019.007 : DMU TACSI PL+ (Réf.93005) / Changement de lieu de fabrication, de stérilisation et d'approvisionnement de certains composants - TERUMO BCT	Information
3.2	DM-2019.004-C1 : Modifications et changement de la référence du kit (D6R2205 en D6R2285) utilisé sur les séparateurs de plasmaphérèse Auto-C et Aurora / complément de dossier - FRESENIUS KABI	Discussion

3.3	DM-2019.008 : Modifications du kit D6R2307 (DMU pour aphérèse plaquettaire sur système Amicus) - FRESENIUS KABI	Discussion
3.4	NxPSL 18.003-C1 : Autorisation de préparation du plasma lyophilisé à partir d'un mélange de plasmas frais congelés issus de sang total sécurisés par quarantaine ou d'un mélange de plasmas frais congelés issus d'aphérèse et de sang total sécurisés par quarantaine / complément de dossier - CTSA	Information
3.5	NxPSL 12.001-C6 : Bilan du déploiement sur MCS+ du protocole UPP-A.2 en remplacement d'UPP-A1 à l'EFS et au CTSA - Haemonetics	Discussion
3.6	NxPSL 19.003 : Préparation et conservation du sang total déleucocyté sur le DMU Imuflex® WB-SP (Ref. LQG456E6) de Terumo-BCT - EFS/TERUMO BCT	Discussion
3.7	NxPSL 19.004 : Préparation et conservation du CGR CPD SAG-M avec le dispositif Imuflex® WB-SP (Ref. LQG456E6) de Terumo-BCT après 7 jours de conservation du sang total déleucocyté à 4±2°C - EFS/TERUMO BCT	Discussion
4.	Points divers	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
Georges ANDREU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe CABRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Monique CARLIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Norbert FERRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Stefano FONTANA	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michelle GUIBERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle HERVE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Olivier JAVAUDIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christophe MARTINAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paul-Michel MERTES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Philippe PLANCON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thomas POUGET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie SOMME	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Richard TRAINEAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres			
Anne-Marie FILLET	Invitée (EFS)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
Lotfi BOUDALI	Directeur ONCOH	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Karim BOUDJEDIR	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hélène DUVIGNAC	Chef d'équipe DMCDIV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sixtine DROUGARD	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muriel FROMAGE	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal MEGESSIER	Inspecteur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nadra OUNNOUGHENE	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline RICHEZ	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Isabelle SAINTE-MARIE	Modérateur du CSP Chef d'équipe ONCOH	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Imad SANDID	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Charlotte THERY	Chef de pôle SURV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

1. Introduction

Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
NxPSL 18.003-C1	Javaudin Olivier	Salarié CTSA	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
NxPSL 18.003-C1	Martinaud Christophe	Salarié CTSA	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
NxPSL 19.003	Somme Sophie	Salarié EFS	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
NxPSL 19.003	Traineau Richard	Salarié EFS	2	Récente (< 3 ans)	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
NxPSL 19.004	Somme Sophie	Salarié EFS	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
NxPSL 19.004	Traineau Richard	Salarié EFS	2	Récente (< 3 ans)	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Dossiers

Nom du dossier : DMU TACSI PL+ (Réf.93005) / Changement de lieu de fabrication, de stérilisation et d'approvisionnement de certains composants

Numéro de dossier	DM-2019.007
Demandeur	TERUMO BCT
Direction produit concernée	ONCOH
Expert en charge	-
Evaluateur en charge	

Présentation du dossier

Actuellement, le kit TACSI PL+ est produit et stérilisé aux Etats-Unis. Terumo souhaite mettre en place une deuxième ligne de production en Irlande avec une fabrication en Irlande et une stérilisation en Belgique comme il l'a déjà fait pour le kit TACSI PL.

Les documents fournis par Terumo à l'appui du dossier sont les mêmes que ceux qui avaient été demandés par l'ANSM pour le changement de lieu de fabrication, de stérilisation et d'approvisionnement de certains composants du TACSI PL.

Les documents fournis permettent de donner un avis favorable à la demande de Terumo sans sollicitation du CSP. Par conséquent, ce dossier est présenté au CSP pour information (absence de discussion, absence de vote).

Conclusions du CSP

Question posée : Néant

Votes

Nombre de votants	
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

Avis relatif à la question posée

<i>Avis majoritaires</i>	
<i>Avis minoritaires</i>	

Conclusions

Références documentaires

Dossier industriel demandeur

Nom du dossier : Modifications et changement de la référence du kit (D6R2205 en D6R2285) utilisé sur les séparateurs de plasmaphérèse Auto-C et Aurora / complément de dossier

Numéro de dossier	DM-2019.004-C1
Demandeur	FRESENIUS KABI
Direction produit concernée	ONCOH
Expert en charge	G. ANDREU et O. JAVAUDIN
Evaluateur en charge	

Présentation du dossier

Les modifications que Fresenius souhaite apporter au DM D6R2205 décrites dans le dossier DM-2019.004 ainsi que celles décrites dans le dossier précédent DM-2018.007 conduisent à un changement de la référence du DM (nouvelle référence : D6R2285).

L'évaluation par le GT PSL-DS du 13/06/2019 des données fournies par Fresenius concernant les changements envisagés ont conduit à une mesure d'instruction avec demande :

- de notification des modifications à l'ON qui en évaluera l'impact sur le marquage CE actuel du kit.
- d'évaluation de l'impact sur le donneur et le produit, de la diminution du diamètre interne de la tubulure sur les lignes plasma et donneur ainsi qu'en entrée de séparateur

Il s'agit ici d'évaluer le complément de dossier regroupant l'ensemble des réponses apportées par Fresenius à la mesure d'instruction.

Conclusions du CSP

Question posée : Les réponses apportées sont-elles satisfaisantes ?

Les données complémentaires fournies par Fesenius en réponse à la mesure d'instruction sont satisfaisantes.

Les modifications apportées au kit D6R2205 peuvent être considérées comme mineures car elles n'affectent pas la qualité du plasma prélevé, ni la sécurité du donneur.

Votes

Nombre de votants	10
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Avis Favorable

Références documentaires

Dossier industriel demandeur

Nom du dossier : Modifications du kit D6R2307 (DMU pour aphérèse plaquettaire sur système Amicus)

Numéro de dossier	DM-2019.008
Demandeur	FRESENIUS KABI
Direction produit concernée	ONCOH
Expert en charge	G. ANDREU et O. JAVAUDIN
Evaluateur en charge	

Présentation du dossier

Dans le cadre de l'optimisation de ses procédés de production et de l'amélioration de la sécurité des produits, Fresenius informe l'ANSM des modifications qu'il souhaite apporter au DMU D6R2307.

Conclusions du CSP

Question posée : Les modifications apportées au DM peuvent-elles être qualifiées de « mineures » ?

Les modifications apportées au kit D6R2307 peuvent être considérées comme mineures car elles n'affectent pas la qualité concentré plaquettaire prélevé, ni la sécurité du donneur.

Votes

Nombre de votants	10
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

Avis relatif à la question posée

<i>Avis majoritaires</i>	
<i>Avis minoritaires</i>	

Conclusions

Avis favorable

Références documentaires

Dossier industriel demandeur

Nom du dossier : Autorisation de préparation du plasma lyophilisé à partir d'un mélange de plasmas frais congelés issus de sang total sécurisés par quarantaine ou d'un mélange de plasmas frais congelés issus d'aphérèse et de sang total sécurisés par quarantaine / complément de dossier

Numéro de dossier	NxPSL 18.003-C1
Demandeur	CTSA
Direction produit concernée	ONCOH
Expert en charge	-
Evaluateur en charge	

Présentation du dossier

L'évaluation du dossier NxPSL 18.003 a conduit le GT PSL-DS du 27/11/2018 à rendre un avis favorable pour la mise en production de trois nouveaux lots de PLYO préparés chacun à partir d'un mélange de 15 plasmas issus de sang total sécurisés par quarantaine ou de mélanges de plasmas issus de sang total et d'aphérèse sécurisés par quarantaine.

L'utilisation des plasmas lyophilisés issus de ces trois lots est subordonnée à l'obtention de résultats de contrôle de qualité conformes. De plus, les résultats des contrôles qualité réalisés sur ces trois lots sont à fournir à l'ANSM à l'appui du dossier.

Le complément de dossier fourni par le CTSA en août 2019 regroupe l'ensemble des résultats des contrôles qualité libératoires réalisés sur trois lots de PLYO préparés chacun à partir d'un mélange de 10 plasmas issus de sang total sécurisés par quarantaine.

Suite aux échanges avec le CTSA en septembre 2019, il s'avère que la demande d'autorisation initiale du CTSA ne portait que sur la matière première utilisée pour la préparation d'un lot de PLYO et pas sur le nombre de PFC entrant dans le mélange. Par ailleurs, le nombre maximum de donneurs reste de 10 par lot comme cela est indiqué dans la Liste et caractéristiques des PSL.

Sachant que la matière première revendiquée (PFC issus de sang total et PFC issus d'aphérèse sécurisés par quarantaine) est déjà autorisée pour le PLYO (Cf. Liste et caractéristiques des PSL), aucune autorisation pour ce dossier n'est nécessaire.

Par conséquent, ce complément de dossier est présenté au CSP pour information (absence de discussion, absence de vote).

Conclusions du CSP

Question posée : Néant

Votes

Nombre de votants	
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Références documentaires

Dossier CTSA demandeur

Nom du dossier : Bilan du déploiement sur MCS+ du protocole UPP-A.2 en remplacement d'UPP-A.1 à l'EFS et au CTSA

Numéro de dossier	NxPSL 12.001-C6
Demandeur	HAEMONETICS
Direction produit concernée	ONCOH
Expert en charge	-
Evaluateur en charge	

Présentation du dossier

En juillet 2018, le passage à la version 2 (UPP-A.2) sur toutes les MCS+ qui avaient été équipées avec la version 1 (UPP-A.1) a été autorisé par l'ANSM à condition d'être accompagné entre autres, d'actions de formation et d'une vigilance (Hémovigilance et Matérovigilance) active sur les 10000 premières procédures.

Haemonetics a adressé à l'ANSM le bilan de plus de 10 000 procédures UPP-A.2 réalisées entre Août 2018 et Janvier 2019 par les différents sites de l'EFS et du CTSA concernés par ce changement.

Au vu des résultats, Haemonetics sollicite de la part de l'ANSM et de celle de l'EFS, l'autorisation de déployer le protocole UPP-A.2 sur les machines MCS+ qui utilisent toujours l'ancien protocole (C-SDP) avec le DMU 998CF-FP-SL.

Conclusions du CSP

Question posée : L'ensemble des machines MCS+ qui fonctionnaient avec UPP-A.1 sont désormais équipées avec la version modifiée UPP-A.2. Les données fournies permettent-elles d'autoriser la poursuite du déploiement d'UPP-A.2 sur les MCS+ pour lesquelles le protocole UPP-A.1 n'avait pas été mis en place et qui fonctionnent toujours avec le protocole C-SDP ?

Lors de la première étape de passage d'UPP-A.1 à UPP-A.2, Haemonetics a répondu de façon satisfaisante aux demandes de l'ANSM.

Les membres du CSP ne s'opposent pas à l'étape suivante qui consiste à permettre à l'EFS, s'il le souhaite, de déployer la version UPP-A.2 sur l'ensemble des sites EFS qui utilisent actuellement le protocole C-SDP sur les MCS+.

Votes

Nombre de votants	10
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

Avis relatif à la question posée

<i>Avis majoritaires</i>	
<i>Avis minoritaires</i>	

Conclusions

Avis favorable pour le déploiement d'UPP-A.2 en remplacement de C-SDP sur les MCS+ assorti d'une vigilance active.

Le fabricant Haemonetics met en place, en coopération avec l'EFS, un planning de formation ainsi qu'une surveillance/vigilance active et s'engage à remonter à l'ANSM (Matérovigilance et Hémovigilance) tout constat d'événement, même mineur, survenu avec le protocole UPP-A.2 lors des 10 000 premières procédures.

Par ailleurs, il est demandé à Haemonetics d'expliquer pourquoi l'évènement « écran noir » survenu sur des cycles réguliers (hors super-surge) ne donne pas lieu à une mesure corrective.

Références documentaires

Dossier industriel demandeur

Nom du dossier : Préparation et conservation du sang total déleucocyté sur le DMU Imuflex® WB-SP (Ref. LQG456E6) de Terumo-BCT

Numéro de dossier	NxPSL 19.003
Demandeur	EFS / TERUMO-BCT
Direction produit concernée	ONCOH
Expert en charge	-
Evaluateur en charge	

Présentation du dossier

Dans le cadre d'un essai clinique à venir (T-STORHM), l'EFS revendique l'utilisation du sang total déleucocyté avec le DMU Imuflex WB-SP et conservé au maximum 7 jours à 4±2°C.

L'essai clinique T-STORHM vise à évaluer, sur des patients en situation de choc hémorragique d'origine traumatique, l'efficacité du sang total comparativement à la transfusion séquentielle classique du pack d'urgence CGR/PFC/CP.

Le sang total est un PSL inscrit dans la Liste et caractéristiques des PSL. Il est autorisé sous forme native ou déleucocytée pour une conservation à 4±2°C pendant 21 jours à compter de la fin du prélèvement.

Le sang total déleucocyté obtenu avec le dispositif Imuflex WB-SP dont le filtre présente la particularité de permettre, en plus de la déleucocytation, la conservation d'une fraction du contenu plaquettaire initial n'étant pas actuellement autorisé par l'ANSM, l'EFS a déposé un dossier d'évaluation de phase 1 (catégorie B) « Préparation et conservation du sang total déleucocyté sur le DMU Imuflex® WB-SP (Ref. LQG456E6) de Terumo-BCT ».

Les objectifs du dossier d'évaluation de phase 1 déposé par l'EFS sont les suivants :

- ✓ Evaluer sur au moins 30 unités de sang total déleucocyté la conformité aux exigences réglementaires, en particulier les performances de déleucocytation du filtre et vérifier la préservation d'une fraction plaquettaire significative. Ceci en filtration précoce et en filtration tardive.
- ✓ Vérifier le maintien du potentiel hémostatique du sang total obtenu sur 7 jours.
- ✓ Préciser les caractéristiques *in vitro* du sang total obtenu jusqu'au 21^{ème} jour de conservation.

Conclusions du CSP

Question posée : Est-ce que les données fournies dans le dossier d'évaluation de phase 1 du sang total déleucocyté avec le DMU Imuflex® WB-SP (Ref. LQG456E6) et conservés 7 jours à 4°C sont suffisantes pour permettre l'autorisation à un passage à la validation opérationnelle en routine (phase 2) avec une filtration le jour du prélèvement ?

Votes

Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Avis favorable

Les données de phase 1 fournies dans le dossier d'évaluation sont satisfaisantes et permettent de donner un avis favorable à l'utilisation du DMU LQG456E6 de Terumo-BCT pour la préparation et la conservation de sang total déleucocyté, à condition que la filtration soit réalisée le jour du prélèvement et que la durée de conservation à $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ du sang total déleucocyté ne dépasse pas 7 jours.

Le dossier répond aux exigences requises pour un passage en phase 2 du procédé. La numération plaquettaire sera ajoutée aux paramètres habituellement mesurés.

De plus, une attention particulière devra être portée sur le stockage à 4°C du sang total déleucocyté qui devra intervenir sans délai après la filtration.

Par ailleurs, l'ANSM informera Terumo-BCT qu'un code référence français devra être attribué au dispositif.

Références documentaires

Dossier EFS demandeur

Nom du dossier : Préparation et conservation du CGR CPD SAG-M avec le dispositif Imuflex® WB-SP (Ref. LQG456E6) de Terumo-BCT après 7 jours de conservation du sang total déleucocyté à $4\pm 2^{\circ}\text{C}$

Numéro de dossier	NxPSL 19.004
Demandeur	EFS / TERUMO-BCT
Direction produit concernée	ONCOH
Expert en charge	-
Evaluateur en charge	

Présentation du dossier

Le sang total qui sera utilisé dans le cadre de l'essai clinique T-STORHM est prélevé et filtré le jour du prélèvement à l'aide du dispositif Imuflex WB-SP dont le filtre présente la particularité de permettre, en plus de la déleucocytation, la conservation d'une fraction du contenu plaquettaire initial.

Le sang total déleucocyté (STD) ainsi préparé sera conservé à $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ au maximum 7 jours à compter de la date de prélèvement.

Afin d'éviter une destruction massive des unités de STD non utilisées à J7, l'EFS propose d'en récupérer la fraction globulaire afin de préparer un CGR SAG-M qui réintégrera le circuit des CGR homologues de l'établissement.

Cette étape ultérieure de préparation et de conservation du CGR à partir du ST déleucocyté conservé 7 jours à $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ fait l'objet de ce dossier de phase 1.

Les objectifs du dossier d'évaluation de phase 1 déposé par l'EFS sont les suivants :

- ✓ Evaluer, sur au moins 30 unités, les performances de déleucocytation du filtre Imuflex WB-SP® en filtration précoce et tardive,
- ✓ Préciser les caractéristiques du CGR SAG-M pour les paramètres réglementaires (hémoglobine, hématocrite, hémolyse, leucocytes résiduels)
- ✓ Suivre les caractéristiques *in vitro* du CGR jusqu'au 42^{ème} jour de conservation

Conclusions du CSP

Question posée : Est-ce que les données fournies dans le dossier d'évaluation de phase 1 du CGR sont suffisantes pour permettre l'autorisation à un passage à la validation opérationnelle en routine (phase 2) avec une filtration le jour du prélèvement ?

Votes	
Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	
<i>Avis minoritaires</i>	

Conclusions

Avis favorable

Les données de phase 1 fournies dans le dossier d'évaluation sont satisfaisantes et permettent de donner un avis favorable pour la préparation du CGR CPD SAG-M à partir du sang total déleucocyté sur le dispositif LQG456E6 de Terumo-BCT et conservé 7 jours à 4±2°C, à condition que la durée de conservation du CGR ne dépasse pas 28 jours à compter de la date de prélèvement et que le CGR ainsi préparé ne soit pas irradié.

Le dossier répond aux exigences requises pour un passage en phase 2 du procédé. Les paramètres à mesurer à J8 sur les 2x100 CGR préparés à partir des 2x100 unités de sang total déleucocytées conservées 7 jours à 4°C sont les suivants : volume, hémoglobine, hématocrite, auxquels s'ajouteront une vingtaine de numérations plaquettaires dans le cas où une démarche d'amélioration de la phase de séparation des CGR serait mise en place par l'EFS. Enfin, l'hémolyse à péremption (J28) devra également être mesurée pour une fraction des CGR préparés (au minimum 2x10).

Par ailleurs, l'ANSM informera Terumo-BCT qu'un code référence français devra être attribué au dispositif.

Références documentaires

Dossier EFS demandeur

Planning prévisionnel des prochaines réunions fixé en séance

Jeudi 19/12/2019
Mardi 17/03/2020
Mardi 16/06/2020
Mardi 08/09/2020
Mardi 15/12/2020