

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-DS Séance du 17 mars 2020

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour.	Adoption
1.2	Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts	Information
1.3	Adoption du CR de la réunion N°2019-02 du CSP PSL DS du 19 décembre 2019.	Adoption
2.	Dossiers thématiques hémovigilance des donneurs de sang	
2.1	Avis sur des déclarations d'EIGD (effets indésirables graves donneurs) : analyse de 11 cas déclarés sur E-Fit	Discussion
3.	Concentrés de granulocytes	
3.1	Données actualisées et devenir des concentrés de granulocytes d'aphérese en France	Audition/Discussion
4.	Dossiers Produits Sanguins Labiles	
4.1	DM-2020.003 : Autorisation de deux références R6R2023 (Compoflex® 1F - Empty - 600 - Coupler - Seg. tubes) et R6R2024 (Compoflex® 1F - Empty - 600 - Luer Male - Seg. tubes) - FRESENIUS KABI	Information
4.2	NxPSL-15.003-C1 : Plasma issu de sang total viro-atténué par le procédé THERAFLEX MB-plasma – MACOPHARMA / EFS	Discussion
4.3	EC 2020.001 : Evaluation d'une thérapeutique transfusionnelle utilisant du sang total versus produits sanguins fractionnés dans la prise en charge de la coagulopathie chez le patient admis à l'hôpital pour hémorragie aiguë d'origine traumatique : Etude T-STORHM. 2019-A02706-51 - DCSSA / CTSA / EFS	Discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
L'ANSM indique que suite aux directives gouvernementales limitant le déplacement des personnes à partir de midi ce jour, les membres du CSP PSL-DS disponibles pour cette séance ainsi que les invités (EFS) se sont connectés par téléphone. En ce qui concerne les agents de l'ANSM, Mrs Sandid et Mégessier se sont également connectés par téléphone.			
Membres			
Georges ANDREU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe CABRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Monique CARLIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Norbert FERRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Philippe PLANCON	Membre suppléant	<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			
Claire BOULAT	EFS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal MOREL	EFS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphane BEGUE	EFS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
Lotfi BOUDALI	Directeur ONCOH	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Karim BOUDJEDIR	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène DUVIGNAC	Chef d'équipe DMCDIV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sixtine DROUGARD	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Muriel FROMAGE	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal MEGESSIER	Inspecteur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wahiba OUALIKENNE-GONIN	RS sécurité virale DPAI	<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

1.1 Adoption de l'ordre du jour

Il est décidé en début de réunion que suite aux directives gouvernementales limitant le déplacement des personnes à partir de midi ce jour, la séance initialement prévue de 10H à 17H se tiendra de 10H à 14H maximum. Par conséquent, l'ordre du jour est modifié avec la suppression de la partie 2 « cas marquants EIGD ».

1.2 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
EC 2020.001	Javaudin Olivier	Salarié CTSA	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
	Martinaud Christophe	Salarié CTSA	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
	Somme Sophie	Salarié EFS	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
	Traineau Richard	Salarié EFS	2	Récente (< 3 ans)	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
DM-2020.003	Ferre Norbert	Salarié Nephrocare	2	En cours	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>
	<i>S'agissant d'un dossier pour information (ni discussion, ni délibération, ni vote), il a été décidé avant la séance (décision coordinateur et secrétaire du CSP) que la sortie de Mr Ferre n'était pas nécessaire.</i>				
NxPSL-15.003-C1	Somme Sophie	Salarié EFS	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
	Traineau Richard	Salarié EFS	2	Récente (< 3 ans)	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
	<i>En raison de l'importance du dossier et de leur compétence sur l'historique du dossier, il a été décidé avant la séance (décision coordinateur et secrétaire du CSP) que Mme Somme et Mr Traineau pourraient participer à la discussion, mais pas à la délibération ni au vote.</i>				

1.3 Adoption du CR de la séance du 19 décembre 2019

Le CR de la séance du 19 décembre a été adressé par mail le 21/01/20, pour commentaires et/ou corrections, aux neuf membres ayant participé à cette séance.

La version définitive du CR a été adressée à l'ensemble des membres du comité le 09/03/20 avec l'ordre du jour de la séance.

Le CR est adopté à l'unanimité

2. Dossiers thématiques hémovigilance des donneurs de sang

2.1 Avis sur des déclarations d'EIGD (effets indésirables graves donneurs) : analyse de 11 cas déclarés sur E-Fit

En raison du temps restreint octroyé à cette séance du CSP PSL-DS, il a été décidé de ne pas passer en revue les cas marquants en séance. Ceux-ci ayant été adressés par mail aux membres le 12/03/20, il leur est demandé de donner leur avis et commentaires par mail.

4. Dossiers Produits Sanguins Labiles

Nom du dossier : Autorisation de deux références R6R2023 (Compoflex® 1F - Empty - 600 - Coupler - Seg. tubes) et R6R2024 (Compoflex® 1F - Empty - 600 - Luer Male - Seg. tubes)

Numéro de dossier	DM-2020.003
Demandeur	FRESENIUS KABI
Direction produit concernée	ONCOH
Expert en charge	-

Présentation du dossier

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

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Avis Favorable

Références documentaires

Dossier industriel demandeur

Nom du dossier : Plasma issu de sang total viro-atténué par le procédé THERAFLEX MB-plasma

Numéro de dossier	NxPSL-15.003-C1
Demandeurs	MACOPHARMA
Direction produit concernée	ONCOH
Expert en charge	G. ANDREU

Présentation du dossier

Pour mémoire, par décision de l'ANSM, le PFC-BM (plasma frais congelé déleucocyté issu de sang total ou d'aphérèse viro-aténué par bleu de méthylène) a été retiré de la « Liste et caractéristiques des PSL » le 1^{er} mars 2012 pour les raisons suivantes :

- *remise en cause de la sécurité d'utilisation du fait de la fréquence plus élevée de réactions allergiques sévères sur la période d'observation de 2005 à 2010*
- *identification d'une variabilité de concentration en fibrinogène entre les différents établissements de transfusion sanguine avec pour certains des concentrations très faibles témoignant d'une difficulté de maîtrise du procédé de fabrication de ce plasma*

Suite à ce retrait, Macopharma a déposé à l'ANSM en 2015 un dossier de phase 1 (référence ANSM : NxPSL-15.003) pour la demande d'autorisation du plasma déleucocyté issu de sang total traité par le procédé THERAPLEX MB-Plasma (dispositif médical ZDV0004XA et l'illuminateur MacoTronic B2) et congelé dans les 20 heures suivant le prélèvement.

La dénomination donnée par Macopharma au plasma traité par le procédé THERAPLEX MB-Plasma est PVABM-ST pour plasma viro-atténué par bleu de méthylène issu de sang total.

L'évaluation du dossier de phase 1 par le GT PSL du 08/10/2015 a conduit à un Avis défavorable.

Un complément de dossier (référence : NxPSL-15.003-C1) a été adressé à l'ANSM le 16/01/2020. Il comprend :

- Les données qualité à un an de conservation à -25°C de 30 unités de PVABM-ST. Ces données à un an sont limitées à l'étude de 4 paramètres (fibrinogène, FVIII, complexe TAT et activité thrombinique) et comparées aux résultats obtenus sur le sang total, le plasma déleucocyté avant traitement THERAPLEX MB, le plasma traité congelé à J14 et à 6 mois.
- Une étude complémentaire sur l'évolution du bleu de méthylène et de ses photoproduits réalisée sur 36 plasmas issus de sang total traités par le procédé Theraflex MB-plasma, avec dosage du BM et des photoproduits (Azur B, Azur A, Azur C, Thionine) dans le plasma avant illumination, après illumination, après filtration sur Blueflex et après 14 jours de conservation à -25°C.
- Une évaluation du dispositif sur 4 ETS (Nord de France, Bretagne, Lorraine-Champagne, Bourgogne-Franche comté) portant sur la préparation et le contrôle de 512 unités de PVABM-ST ; ce qui correspond à un dossier de phase 2. Le contrôle qualité porte sur le fibrinogène et le FVIII aux points d'échantillonnage suivants : plasma déleucocyté avant traitement et plasma traité congelé à J14.

Les données internationales succinctes d'hémovigilance de 2012/2013/2014 qui était présentées dans le dossier de phase 1 de 2015 ont été complétées le 27/02/20, à la demande de l'ANSM, par les données de 2015/2016/2017 pour certains pays.

Enfin, les données cliniques de l'étude « Innsbruck » versée au dossier de 2015 devaient être affinées par type d'indication (PTT, déficit en facteurs plasmatiques, transplantation hépatique, chirurgie cardiaque etc.) afin de démontrer la non-infériorité du plasma BM au plasma de quarantaine.

Par conséquent, Macopharma a fourni un 2^{ème} rapport d'étude : l'analyse des datas par indication n'est pas possible. Cependant le nombre moyen de CGR et de CP en fonction du type de plasma est analysé pour chaque département de l'hôpital qui utilise des PSL. Le nombre moyen de plasmas, CGR, CP transfusés par patient n'est pas significativement différent entre les deux types de plasmas.

Conclusions du CSP

Questions posées :

- Les données qualité complémentaires des 30 unités de plasma BM à un an de congélation à -25°C sont-elles suffisantes et satisfaisantes ?
- Les données complémentaires sur l'évolution du BM et de ses photoproduits au cours des différentes étapes du procédé Theraflex MB-plasma dans 36 unités de plasma sont-elles suffisantes et satisfaisantes ?
- Les données qualité portant sur le FVIII et le fibrinogène mesurés avant traitement et après congélation sur 512 unités de plasma dans 4 ETS sont-elles satisfaisantes ?
- Les données cliniques et d'hémovigilance sont-elles suffisantes et satisfaisantes ?

Votes

Nombre de votants	7
Nombre d'avis favorables	7
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

Avis relatif à la question posée

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

Conclusions

SURSIS A STATUER

En ce qui concerne les données qualité portant sur le FVIII et le fibrinogène mesurés avant traitement et après congélation sur 512 unités de plasma dans 4 ETS, les résultats rapportés pour les deux paramètres « perte en fibrinogène » (g/L et %) » et « perte enFVIII » (UI/mL et %) doivent être confirmés car il manque les données de 53 donneurs de l'ETS BRE dans le fichier EXCEL fourni.

En ce qui concerne la partie clinique, un complément d'analyse est demandé sur l'étude clinique Innsbruck 2012-2014. Le détail de cette analyse supplémentaire sera fourni par l'ANSM au demandeur.

De plus, l'ANSM souhaite disposer des données brutes des 675 patients ayant reçu du PVABM ST seul et des 701 patients ayant reçu du PFC sécurisé par quarantaine seul de l'étude Innsbruck, sous forme d'un tableau Excel directement exploitable incluant a minima les 10 items suivants : Service d'hospitalisation, N° identification du patient, sexe, date de naissance, type de PFC transfusé (BM ou sécurisé), nombre de PFC transfusés, nombre de CGR transfusés, nombre de CP transfusés, date de la première transfusion (quel que soit le PSL) et date de la dernière transfusion (quel que soit le PSL). Cette liste n'est pas exhaustive, d'autres items qui sembleraient pertinents peuvent être ajoutés.

Post-réunion : Avis de la Sécurité Virale SV RA 181: Avis favorable avec questions non suspensives

Références documentaires

Dossier industriel demandeur

Nom du dossier : Evaluation d'une thérapeutique transfusionnelle utilisant du sang total versus produits sanguins fractionnés dans la prise en charge de la coagulopathie chez le patient admis à l'hôpital pour hémorragie aiguë d'origine traumatique : Etude T-STORHM. 2019-A02706-51

Numéro de dossier	EC 2020.001
Demandeurs	DCSSA
Direction produit concernée	ONCOH
Expert en charge	M. CARLIER et PM. MERTES

Présentation du dossier

Il s'agit d'une demande d'autorisation de recherche biomédicale impliquant la personne humaine de catégorie 1 sur produit sanguin labile.

Le projet se nomme T-STORHM (Trauma-Sang Total O pour la Réanimation des Hémorragies Massives).

C'est une étude comparative, prospective, multicentrique nationale (6 sites : 4 CH civils et 2 CH militaires), randomisée par période (cluster) et en groupe parallèle. Elle est prévue pour inclure 200 patients (victimes d'une hémorragie aiguë d'origine traumatique mettant en jeu le pronostic vital) dans 2 bras (« thérapeutique transfusionnelle traditionnelle » vs « sang total ») pendant 2 ans.

Les résultats attendus sont de démontrer la non-infériorité en termes de correction de la coagulopathie et une disponibilité plus aisée et rapide d'une thérapeutique transfusionnelle d'urgence en traumatologie utilisant du sang total comparée à la thérapeutique transfusionnelle traditionnelle utilisant des produits sanguins fractionnés (concentrés de globules rouges, plasma et plaquettes).

La discussion des membres du CSP porte en particulier sur :

- l'objectif principal et les objectifs secondaires de l'étude ainsi que sur chacun des critères d'évaluation associés
- les critères d'inclusion et de sélection des patients
- le schéma de l'étude (utilisation du plasma lyophilisé)
- la logistique (stockage / transport / retour) des PSL utilisés
- la sécurité (hémovigilance - codes produits spécifiques)

Conclusions du CSP

Question posée : Est-ce que le protocole proposé est satisfaisant ?

Votes	
Nombre de votants	5
Nombre d'avis favorables	5
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Avis Favorable

Un courrier intermédiaire rassemblant l'ensemble des propositions et des demandes de précision des membres du CSP sera adressé au demandeur. La réponse au courrier sera évaluée par le rapporteur du dossier en vue de l'autorisation de l'étude.

Références documentaires

Dossier demandeur