

Direction Médicale Médicaments 1 (DMM1)
Pôle greffe, thérapie cellulaire, transfusion, médicaments dérivés du plasma,
radio-pharmaceutiques, produits de contraste.

Personnes en charge : Isabelle Sainte-Marie - Muriel Fromage

CSP PSL-DS Séance du 29 septembre 2022

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 du CSP PSL-DS du 17 mars 2022	Adoption
2.	Dossiers thématiques hémovigilance des donneurs de sang	
2.1	Avis sur des déclarations d'EIGD (effets indésirables graves donneurs) : analyse de 12 cas déclarés sur e-Fit	Avis
3.	Evolution du dépistage des anticorps immuns anti-A et anti-B	Information/ Discussion
4.	Dossiers Produits Sanguins Labiles	
4.1	DM 2022.005 : Evaluation de phase 1 du concentré plaquettaire d'aphérèse (CPA) et du plasma pour fractionnement (PPF) obtenus sur l'automate AmiCORE- FRESENIUS	Avis
4.2	DM 2022.006 : Modifications mineures de la version 2.1 du logiciel du séparateur AmiCORE - FRESENIUS	Avis
4.3	EC 2022.001 : COVIC-19 : Essai ouvert randomisé d'un traitement précoce par plasma de convalescent à très haut titre chez des personnes cliniquement vulnérables atteintes de COVID-19 léger - CHU Besançon	Information

Participants

Les membres du CSP PSL-DS ainsi que les agents de l'ANSM participant à cette séance se sont tous connectés par visioconférence.

Mme M. Fromage est présente à l'agence.

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
Monique CARLIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Norbert FERRE	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Gilles FOLLEA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stefano FONTANA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
Paul-Michel MERTES	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dorothee PRADINES	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie SOMME	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Richard TRAINAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observateur			
Bernard BIRONNEAU	Observateur (FFDSB)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
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"/>
Chloé FREYCHE	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Muriel FROMAGE	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Marine LENZOTTI	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline MATKO	Chef d'équipe pôle 3 DMM1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal MEGESSIER	Inspecteur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline RICHEZ	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Isabelle SAINTE-MARIE	Directrice-adjointe DMM1	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Isabelle YOLDJIAN	Directrice DMM1	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

1. Introduction

1.1 Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour est adopté à l'unanimité.

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
DM 2022.005 DM 2022.006	Somme Sophie	Salarié EFS	2	En cours	Sortie <input checked="" type="checkbox"/> Absente <input type="checkbox"/> Présente <input type="checkbox"/>
	Traineau Richard	Salarié EFS	2	Récente (< 3 ans)	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

1.3 Adoption du CR de la séance du 17 mars 2022

Le CR de la séance du 17 mars 2022 a été adressé par mail le 31/03/22, pour commentaires et/ou corrections, aux dix membres participants.

La version finale du CR qui a été adressée à l'ensemble des membres du comité le 21/09/22 est adoptée 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 9 cas déclarés sur e-Fit

Faute de temps, seules neuf des douze déclarations d'EIGD ont été présentées et discutées en réunion. Les trois déclarations restantes passeront à la prochaine séance du CSP du 14/12/22.

3. Evolution du dépistage des anticorps immuns anti-A et anti-B

Afin de limiter les risques d'hémolyse chez les receveurs liés à la présence éventuelle d'anticorps immuns anti-A et/ou anti-B dans le PSL transfusé, les opérateurs (Etablissement Français du Sang et Centre de Transfusion Sanguine des Armées) pratiquent un dépistage systématique de ces anticorps sur tous les dons de sang total et d'aphérèse destinés à la préparation de PSL à usage thérapeutique, en application de l'article D1221-6 du CSP modifié par le décret n°2018-1223 du 24 décembre 2018.

En France, ce dépistage repose actuellement sur une technique en microplaque (test d'agglutination directe en solution saline à température ambiante, sur plasma dilué au 1/64^{ème}).

En cas de dépistage positif, la mention « Réserver à un receveur de groupe O (ou A ou B selon qu'il s'agit d'un anti-A ou d'un anti-B) » figure sur l'étiquette des PSL issus du don (à l'exception des CGR depuis 2010), en application de la décision ANSM du 4 juin 2020 modifiée fixant la Liste et les caractéristiques des PSL.

Les données d'hémovigilance nationales et internationales (y compris dans les pays qui ne font pas de dépistage de ces anticorps) montrent que les réactions hémolytiques liées à la présence d'anticorps immuns dans le plasma des donneurs sont des événements rares.

Les concentrés plaquettaires des donneurs de groupe O, en particulier ceux issus d'un seul donneur (concentrés plaquettaires d'aphérèse) sont le plus souvent impliqués dans ces réactions chez les receveurs de groupe A ou AB. Cela est dû à la présence de titre élevé d'Ac anti-A dans le plasma de certains donneurs de groupe O.

Une réflexion est en cours sur l'évolution des modalités du dépistage. D'une part, en le restreignant aux PSL « à risque » riches en plasma issu d'un seul donneur (concentrés plaquettaires d'aphérèse, concentrés de granulocytes d'aphérèse, sang total servant à la préparation de sang total-PSL, sang total entrant dans la préparation de mélanges de concentrés de granulocytes issu de sang total) et d'autre part, en utilisant une méthode de dépistage différente : test indirect à l'anti-globuline (TIA) à 37°C en technique de filtration sur gel avec un seuil fixé au 1/256^{ème}.

Ce dossier est présenté pour information et ne fait pas l'objet d'un vote. Néanmoins, aucun des membres présents ne s'oppose à l'abandon du dépistage généralisé des anticorps immuns anti-A et anti-B afin d'évoluer vers une stratégie de dépistage ciblé.

4. Dossiers Produits Sanguins Labiles

Nom du dossier : Evaluation de phase 1 du concentré plaquettaire d'aphérèse (CPA) et du plasma pour fractionnement (PPF) obtenus sur l'automate AmiCORE

Numéro de dossier	DM 2022.005
Demandeur	FRESENIUS KABI
Direction concernée	DMM1
Expert en charge	C. Coffe

Présentation du dossier

Ce dossier comporte les données de la phase 1 concernant le séparateur AmiCORE 6R8800 (version software 2.1) ainsi que le DMU associé R6R8889C permettant de faire un don combiné de plaquettes (CPA) et de plasma pour fractionnement de catégorie 1 (PPF1).

L'automate AmiCORE est une nouvelle génération d'automate de plaquettes d'aphérèse destinée à remplacer l'actuel automate Amicus. Le principe de fonctionnement et la technique de séparation des constituants sanguins (double centrifugation) sont similaires. La performance du séparateur et la qualité des PSL obtenus sont attendues comme équivalentes à ce qui est actuellement obtenu sur l'Amicus.

L'AmiCORE est marqué CE et il est commercialisé dans de nombreux pays.

Il s'agit d'un dossier de catégorie B.

L'ANSM résume les différentes étapes du protocole de l'étude. Quinze prélèvements ont été effectués sur Amicus et 37 sur AmiCORE.

En ce qui concerne la partie qualité des PSL collectés :

- ✓ L'ANSM rappelle les exigences réglementaires applicables aux CPA-IA et au PPF1
- ✓ Les CPA collectés sur Amicus et AmiCORE ont été échantillonnés avant (T0) et après (T1) traitement Intercept®

Les paramètres mesurés sont ceux indiqués dans l'avis aux demandeurs : marqueurs du métabolisme (glucose, lactates, pH, pO₂, pCO₂), marqueur de lyse (LDH), marqueur d'activation plaquettaire (p-sélectine), indice de tournoiement, VPM.

Les résultats obtenus sur l'Amicus et sur l'AmiCORE ont été comparés à T0 et à T1.

✓ Les plasmas collectés sur AmiCORE ont été échantillonnés avant congélation (T0) et après congélation/décongélation à J21 (T1). Il n'est pas prévu de points supplémentaires de contrôle.

Les paramètres mesurés sont ceux indiqués dans l'avis aux demandeurs pour le plasma à usage thérapeutique directe auxquels l'EFS a ajouté le test de génération de thrombine : Protéines (totales, albumine, IgG, IgM, IgA), tests globaux de coagulation (TP, TCA), facteurs de coagulation (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, vWF, Ag vW), fibrinogène, inhibiteurs de la coagulation (Protéine S, Protéine C, ATIII), protéines du système fibrinolytique (α 2-antiplasmin, plasminogène), marqueurs de l'activation du complément (C3a, C5a), marqueur de l'activation de la coagulation (complexes TAT) et ADAMTS13.

✓ Les résultats obtenus montrent que :

- le séparateur AmiCORE permet d'obtenir des CPA déleucocytés conformes aux exigences réglementaires. Ces CPA sont également conformes aux spécifications d'entrée dans le procédé Intercept®,
- le séparateur AmiCORE permet l'obtention de CPA dont la qualité est comparable à celle obtenue sur le séparateur Amicus,
- le séparateur AmiCORE permet également d'obtenir un plasma conforme aux caractéristiques réglementaires applicables au PPF de catégorie 1 destiné à l'extraction de protéines labiles.

Conclusions du CSP

Questions posées :

- L'ensemble des données de phase 1 fournies permettent-elles d'autoriser ce nouvel automate pour une validation opérationnelle en routine de phase 2* ?

*Phase 2 : deux fois 100 aphérèses dans deux ETS différents, avec un contrôle non destructif permettant d'utiliser les PSL conformes.

- Si la phase 2 est autorisée, quels paramètres devront être contrôlés ?

Votes

Nombre de votants	6
Nombre d'avis favorables	6
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 permettent l'autorisation d'une évaluation de phase 2 de l'automate AmiCORE sur 200 prélèvements effectués dans deux ETS.

Cette évaluation de phase 2 doit surtout être axée sur la tolérance des donneurs :

- mesure du pouls et la tension artérielle avant et après le prélèvement,
- enregistrement exhaustif de toutes les réactions des donneurs (réaction au citrate, hématome, arrêt de la procédure, etc...) et de toutes les alarmes machine (en particulier les alarmes liées à la capacité veineuse du donneur) car les données de phase 1 obtenues sur 37 prélèvements montrent que ce sont des points à surveiller étroitement en phase 2 sur un plus grand nombre de prélèvements.

Lors de la phase 1, le débit de restitution programmé sur l'AmiCORE (130 mL/mn) était plus faible que celui programmé sur l'Amicus (150 mL/mn). Par conséquent, il apparaît nécessaire lors de la phase 2 d'effectuer, chez des donneurs connus (n'ayant jamais présenté de problèmes de tolérance lors des prélèvements d'aphérèse plaquettaire antérieurs) des prélèvements sur l'AmiCORE avec un débit de restitution de 150 mL/mn.

En revanche, il n'est pas nécessaire de fournir des données concernant l'hémoglobine, l'hématocrite ou la numération plaquettaire avant et après le prélèvement car les résultats obtenus pour ces trois paramètres en phase 1 sont satisfaisants

En ce qui concerne les PSL collectés, les paramètres suivants seront contrôlés sur les CPA: volume, quantité de plaquettes ($.10^{11}/U$), quantité de GB résiduels ($.10^6/U$), tandis qu'il n'est pas attendu de données sur les PPF.

Références documentaires

Dossier Industriel demandeur

Nom du dossier : Modifications mineures de la version 2.1 du logiciel du séparateur AmiCORE

Numéro de dossier	DM 2022.006
Demandeur	FRESENIUS KABI
Direction concernée	DMM1
Expert en charge	C. Coffe

Présentation du dossier

Contexte : Ce dossier est lié au dossier précédent (DM 2022.005).

Fresenius souhaite implémenter de nouvelles fonctionnalités et des corrections de « bugs » sur le software 2.1 utilisé lors de la phase 1 de l'évaluation, afin d'améliorer l'utilisation du séparateur par les opérateurs.

Ce dossier comprend un tableau dans lequel sont listées les nouvelles fonctionnalités optionnelles (communication bi-directionnelle DXT, scan du tube échantillon) ainsi que le détail des différentes améliorations apportées concernant la réduction du temps de contrôle du DMU, la mise à jour des calculs de plasma résiduel pour une meilleure approximation, l'amélioration du traitement des alertes, les améliorations liées à la gestion de l'anticoagulant et autres améliorations.

Le manuel de l'administrateur et de l'opérateur ont été mis à jour pour inclure ces changements.

Selon Fresenius, les changements et améliorations apportés n'affectent pas la sécurité du donneur, ni la qualité des PSL collectés. Par conséquent, il s'agit de modifications mineures.

Conclusions du CSP

Question posée : Les données fournies permettent-elles de qualifier de « mineures » les modifications décrites ?

Votes

Nombre de votants	6
Nombre d'avis favorables	6
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Avis favorable

Approbation de la qualification «mineures» revendiquée par Fresenius pour ce qui concerne les modifications apportées sur le software 2.1 car ces modifications n'entraînent pas de risque pour le donneur et n'ont pas d'impact sur la qualité des PSL

Références documentaires

Dossier industriel demandeur

Nom du dossier : Etude COVIC-19 : Essai ouvert randomisé d'un traitement précoce par plasma de convalescent à très haut titre chez des personnes cliniquement vulnérables atteintes de COVID-19 léger 2022-A01307-36

Numéro de dossier	EC 2022.001
Demandeurs	CHU Besançon
Direction produit concernée	DMM1
Expert en charge	M. Carlier

Présentation du dossier

En préambule, l'ANSM fait un bref rappel sur la place du plasma de convalescents (PCC) dans le traitement de la COVID-19 (voir le compte-rendu du CSP PSL-DS du 17/03/2022).

A noter qu'actuellement, en France, le PCC est uniquement distribué dans le cadre d'un PUT récemment mis à jour, en particulier pour ce qui concerne les indications désormais limitées aux patients COVID-19 hospitalisés qui sont immunosupprimés du fait de leur pathologie sous-jacente ou d'un traitement immunosuppresseur ; ceci en l'absence de tout autre traitement (anticorps monoclonal ou antiviral) présentant un meilleur niveau de preuve d'efficacité.

L'essai COVIC-19 est un essai clinique ouvert, prospectif, multicentrique, randomisé visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du PCC à haut titre en anticorps neutralisants administré dans les 7 jours suivant le début des symptômes, en complément des soins standards comparativement aux soins standards seuls, chez des patients présentant une forme modérée de la maladie mais à risque d'évoluer vers une forme sévère qui nécessiterait une hospitalisation.

Les pays participants sont l'Allemagne, le Royaume-Uni, les Pays Bas et la France. Le protocole commun à tous les pays participants est accompagné d'annexes spécifiques à chaque pays.

France : CHU Besançon et CHU Henri Mondor

Objectif et critère de jugement principal

⇒ Objectif : évaluer l'efficacité du PCC en complément des soins standards par rapport aux soins standards seuls pour prévenir l'hospitalisation ou pour prévenir le décès au 28ème jour après randomisation, chez des patients cliniquement vulnérables récemment infectés par le SARS-CoV-2.

Les soins standards peuvent inclure des médicaments spécifiques anti-SARS-CoV-2 (anticorps monoclonaux ou antiviraux). Les médicaments autorisés sont listés dans une annexe dédiée qui sera mise-à-jour autant de fois que nécessaire en fonction des directives nationales.

⇒ Critère d'évaluation : proportion de participants ayant (1) passé au moins une nuit à l'hôpital pour l'aggravation des symptômes de la COVID-19, ou (2) décédés, 28 jours après la randomisation.

Deux cohortes distinctes de patients vulnérables seront analysées séparément

⇒ Cohorte 1 : patients non vaccinés âgés d'au moins 70 ans ou plus jeunes avec des comorbidités.

⇒ Cohorte 2 : patients immunodéprimés (déficits immunitaires acquis ou primaires ou absence de séroconversion après un schéma de vaccination complet).

Les patients inclus n'étant pas hospitalisés, les transfusions de PCC seront réalisées en hôpital de jour (HDJ) ou en hospitalisation à domicile (HAD). En ce qui concerne l'HAD, l'ANSM a demandé qu'il soit fait référence aux recommandations de la dernière version du document cadre « HAD et transfusion » de la Société Française de Transfusion Sanguine.

Un courrier intermédiaire rassemblant l'ensemble des propositions et des questions de l'ANSM sur la première version de la demande d'autorisation de l'essai a été adressé au demandeur. Les propositions ayant été prises en compte, un avis favorable va être rendu sur la nouvelle version révisée.

L'ANSM souligne les deux aspects « nouveaux » de cet essai « PCC » :

- la transfusion de PCC est réalisée chez des patients en ambulatoire alors que jusqu'à maintenant le PCC était transfusé uniquement à des patients hospitalisés
- le PCC est de titre élevé en anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 (minimum 4000 BAU/mL)

La discussion des membres du CSP porte en particulier sur les critères d'inclusion et de sélection des patients ainsi que sur le circuit du PCC.

Conclusions du CSP

Question posée : Néant.

Ce dossier est présenté au CSP pour information (absence de vote).

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

Avis Favorable

Références documentaires

Dossier demandeur