Compte-rendu

Direction Médicale Médicaments 1 (DMM1)
Pôle greffe, thérapie cellulaire, transfusion, médicaments dérivés du plasma, radio-pharmacetiques, produits de contraste.
Personnes en charge : Isabelle Sainte-Marie - Muriel Fromage

CSP Produits Sanguins Labiles – Donneurs de sang
Séance du 22 juin 2023

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 séance du 14/12/ 2022	Adoption
1.4	Bilan 2019 - 2023	Information
2.	**Dossiers thématiques hémovigilance des donneurs de sang**	
2.1	Avis sur des déclarations d'EIGD (effets indésirables graves donneurs) : analyse de 8 cas déclarés sur e-Fit	Avis
4.	**Dossiers Produits Sanguins Labiles**	
4.1	**DM 2023.001 :** Autorisation de la solution T-PAS+ pour la préparation et la conservation des concentrés plaquettaires issus d'aphérèse ou de sang total **- TERUMO BCT**	Information
4.2	**DAS 2023.002 :** Extension du délai entre le prélèvement et la filtration du sang total (sur DMU LGQ456E6 Terumo-BCT) préparé dans le cadre de l'essai clinique STORHM - **EFS**	Information
4.3	**DM 2021.011-C1 :** Plasma préalablement congelé traité Intercept®. Extension de la durée de conservation de un à deux ans **- CERUS**	Avis
4.4	**DM 2023.002 :** Plasma traité Intercept®. Extension de la durée de conservation de un à deux ans **- CERUS**	Avis

4.5	**DM 2023.004 :** Dispositifs de traitement Intercept® pour les concentrés plaquettaires : modification de l'étiquetage, de la notice d'utilisation et de la fiche technique (Technical Data Sheet) dans le cadre de la certification MDR 2017/745 **- CERUS**	Information
4.6	**DM 2023.005 :** Dispositifs de traitement Intercept® pour les concentrés plaquettaires : nouvelle configuration SIS (Semi-Integrated Set) - INT2144B (SV), INT2244B (LV), INT2544B (DS) **- CERUS**	Avis

Participants

Les membres du CSP PSL-DS participant à cette séance se sont tous connectés par visioconférence.à l'exception de Mme Guibert présente à l'agence.

Nom des participants	Statut *(modérateur, membre, évaluateur, …)*	Présent	Absent /excusé
Membres			
Monique CARLIER	**Membre**	☒	☐
Norbert FERRE	**Membre titulaire**	☐	☒
Gilles FOLLEA	**Membre**	☒	☐
Stefano FONTANA	**Membre**	☒	☐
Michelle GUIBERT	**Membre**	☒	☐
Isabelle HERVE	**Membre**	☐	☒
Olivier JAVAUDIN	**Membre**	☐	☒
Paul-Michel MERTES	**Membre**	☐	☒
Dorothée PRADINES	**Membre suppléant**	☒	☐
Sophie SOMME	**Membre**	☒	☐
Richard TRAINEAU	**Membre**	☐	☒
Observateur			
Bernard BIRONNEAU	**Observateur (FFDSB)**	☒	☐
ANSM			
Karim BOUDJEDIR	**Evaluateur**	☒	☐
Hélène DUVIGNAC	**Chef d'équipe DMCDIV**	☐	☒
Sixtine DROUGARD	**Evaluateur**	☐	☒
Chloé FREYCHE	**Evaluateur**	☒	☐
Muriel FROMAGE	**Evaluateur**	☒	☐
Anne-Marine LENZOTTI	**Evaluateur**	☒	☐
Caroline MATKO	**Chef d'équipe pôle 3 DMM1**	☒	☐
Pascal MEGESSIER	**Inspecteur**	☒	☐
Céline RICHEZ	**Evaluateur**	☐	☒
Isabelle SAINTE-MARIE	**Directrice-adjointe DMM1**	☒	☐
Imad SANDID	**Evaluateur**	☐	☒
Anne-Charlotte THERY	**Chef de pôle SURV**	☐	☒
Isabelle YOLDJIAN	**Directrice DMM1**	☐	☒

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
DAS 2023.002 *	Somme Sophie	EFS	2	En cours	Sorti ☐ Absent ☐ Présent ☒
	Traineau Richard	EFS	2	Récente (< 3 ans)	Sorti ☐ Absent ☒ Présent ☐
	Follea Gilles	EFS	2		Sorti ☐ Absent ☐ Présent ☒
	Hervé Isabelle	EFS	2		Sorti ☐ Absent ☒ Présent ☐
	Pradines Dorothée	EFS	2		Sorti ☐ Absent ☐ Présent ☒

***** Le dossier est présenté pour information (absence de discussion, absence de vote). Par conséquent les trois membres présents ne sont pas sortis lors du passage du dossier en séance.

1.3 Adoption du CR de la séance du 14 décembre 2022

Le CR de la séance du 14 décembre 2022 a été adressé par mail le 09/01/2023, pour commentaires et/ou corrections, aux cinq membres participants.
La version finale du CR qui a été adressée à l'ensemble des membres du comité le 14/06/2023 est adoptée à l'unanimité.

1.4 Bilan 2019 - 2023

Comme cette séance est la dernière de la mandature de 4 ans du CSP PSL-DS, un bref bilan, non exhaustif, des sujets nombreux et variés sur lesquels les membres du CSP ont travaillé est présenté par l'ANSM.

Entre juillet 2019 et juillet 2023, quinze séances dont deux 2 séances exceptionnelles (spécifiquement dédiées à l'actualisation du Protocole d'utilisation thérapeutique du plasma de convalescents COVID-19) ont eu lieu.

Chaque séance comportait deux parties : une partie « donneurs de sang » et une partie « produits sanguins labiles ».

En ce qui concerne les donneurs de sang, 102 déclarations d'Effet Indésirables Graves Donneurs (EIGD) ont été analysées en séance.
De plus, différents dossiers thématiques ont été présentés et discutés en séance : Prévention de la carence martiale chez les DS, informations Post-Don COVID-19 (Poster « *Bilan des FIPDs COVID-19*

déclarées sur e-FIT » Congrès SFTS, Marseille, nov. 2021), sécurisation des dons dans le contexte de la pandémie, EIGD cardiaques (2010-2021), surveillance des EIGD cardiovasculaires (2011- 2016) EIGD chez les donneurs de 65 ans et plus (2015 - 2019), malaises vagaux retardés (2015 - 2019), effets et incidents indésirables chez les donneurs de sang total en lien avec l'hémoglobine inférieure aux seuils (bilan 2021) (Poster « *Anemia in whole blood donors : summary of French 2021 data* » Congrès IHN juin 2022).

En ce qui concerne la partie PSL, 58 dossiers PSL ont été présentés en séance dont 3 essais cliniques. De plus, trois dossiers thématiques ont fait l'objet d'un point d'information des membres du CSP : les concentrés de granulocytes, la transition vers des DMU sans DEHP pour la collecte, la préparation et la conservation des PSL et l'évolution du dépistage des anticorps immuns anti-A et anti-B

En conclusion, l'ANSM remercie tous les membres pour le travail accompli ces quatre dernières années.

2. Dossiers thématiques hémovigilance des donneurs de sang

2.1 Avis sur des déclarations d'EIGD (Effets Indésirables Graves Donneurs) : analyse de 8 cas déclarés sur e-Fit

3. Dossiers Produits Sanguins Labiles

Nom du dossier : Autorisation de la solution T-PAS+ pour la préparation et la conservation des concentrés plaquettaires issus d'aphérèse ou de sang total

Numéro de dossier	**DM 2023.001**
Demandeur	TERUMO BCT
Direction concernée	DMM1
Expert en charge	-

Présentation du dossier

Actuellement deux solutions de conservation de plaquettes sont utilisées en France : Intersol (Fresenius Kabi) et SSP+ (Macopharma).

Ce dossier fait suite à la demande d'avis scientifique concernant l'utilisation de la solution de conservation de plaquettes T-PAS+ pour la préparation et la conservation des concentrés plaquettaires (DAS 2022.002).

La DMCDIV a rappelé que le nouveau règlement MDR 2017/745 applicable depuis mai 2021, en imposant la classe III pour ce type de DM a de fait réglé l'absence de consensus au niveau européen sur la classe de risque de ces dispositifs.
Terumo BCT a informé l'ANSM que la solution T-PAS+ est en cours de certification sous MDR en classe III.

A noter que ;
- les solutions T-PAS+ et SSP+ sont identiques,
- les volumes des poches utilisées par l'EFS font partie du panel de volumes des poches de T-PAS+ proposé par Terumo,
- les connecteurs des poches de T-PAS+ et des DMU d'aphérèse sont compatibles,

- T-PAS+ fait partie des quatre solutions de conservation de plaquettes validées par Cerus pour leurs trois kits de traitement Intercept® des concentrés plaquettaires (SV, LV et DS).
A ce jour, l'ANSM ne dispose pas d'éléments remettant en cause la sécurité de la solution T-PAS+ et son utilisation.

L'ANSM a rendu, le 27/02/2023, un avis favorable pour la préparation et la conservation des concentrés plaquettaires avec la solution de conservation de plaquettes T-PAS+.

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	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions
Avis favorable

Références documentaires
Dossier Industriel demandeur

Nom du dossier : Extension du délai entre le prélèvement et la filtration du sang total (sur DMU LGQ456E6 Terumo-BCT) préparé dans le cadre de l'essai clinique STORHM - EFS

Numéro de dossier	**DAS 2023.002**
Demandeur	EFS
Direction concernée	DMM1
Expert en charge	-

Présentation du dossier

Dans sa demande d'avis scientifique du 18/04/2023, l'EFS informe l'ANSM que dans le cadre de l'essai clinique STORHM, « *certains plateaux de préparation souhaiteraient pouvoir étendre le délai de filtration du sang total à l'aide du DMU LGQ456E6. Celui étant actuellement limité dans les autorisations données par l'ANSM aux filtrations précoces (délai inférieur à 12 heures)* ».
Pour supporter la revendication d'extension du délai de filtration jusqu'à 18 heures, l'EFS propose de réaliser une évaluation de la qualité de 30 prélèvements de sang total (ST) filtrés à la limite des 18 heures en mesurant les paramètres suivants sur le ST filtré : volume, hémoglobine, hématocrite, plaquettes et leucocytes résiduels.

L'ANSM précise qu'en ce qui concerne la qualité du ST déleucocyté en fonction du délai appliqué entre le prélèvement et la filtration, elle dispose d'ores et déjà des résultats des deux études de phase 1 fournis par l'EFS :

- Préparation et conservation du ST déleucocyté à l'aide du DMU LGQ456E6 (Cf. rapport d'évaluation du dossier NxPSL 19.003).
- Préparation et conservation du CGR préparé à partir du ST déleucocyté sur le DMU LGQ456E et conservé 7 jours à 4±2°C (Cf. rapport d'évaluation du dossier NxPSL 19.004)

Or, il ressort de ces deux études que seule la filtration réalisée en condition précoce, c'est-à-dire le jour du prélèvement, permet de respecter l'exigence de performance de déleucocytation définie par la règlementation. De plus, le délai de filtration semble également impacter de façon négative le taux d'hémolyse ainsi que la concentration de 2,3 DPG au cours de la conservation du ST filtré.
Enfin, on observe pour les CGR qui seront préparés 7 jours plus tard à partir du ST déleucocyté un taux d'hémolyse supérieur à J28 en cas de filtration « tardive » (délai moyen de filtration : 19 heures 30).

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	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions
En conclusion et en réponse à la demande d'avis scientifique de l'EFS concernant le projet de dossier proposé en support de la revendication d'extension du délai de filtration du sang total à l'aide du DMU LGQ456E6 : filtration le lendemain du prélèvement avec un délai maximum de 18h entre prélèvement et filtration, l'ANSM estime disposer des données nécessaires et suffisantes pour maintenir la condition de filtration, le jour du prélèvement, du sang total à l'aide du DMU LGQ456E6.

Références documentaires
Dossier demandeur

Nom du dossier : Plasma préalablement congelé traité Intercept®. Extension de la durée de conservation de un à deux ans

Numéro de dossier	**DM 2021.011-C1**
Demandeurs	CERUS
Direction produit concernée	DMM1
Expert en charge	-

Présentation du dossier

Ce dossier est un complément du dossier précédent (DM 2021.011). Il compile les résultats obtenus après 2 ans (point d'échantillonnage T6) à compter de la date de prélèvement.

Pour rappel, le protocole de l'étude porte sur 18 plasmas de groupe A issus de sang total et 18 plasmas de groupe B issus d'aphérèse.
L'ensemble des paramètres listés dans l'avis aux demandeurs sont mesurés à différents points d'échantillonnage : plasma avant congélation (T1), plasma décongelé après 30 semaines à une température ≤ -25°C (T2), plasma traité Intercept® avant recongélation (T3), plasma traité Intercept® recongelé et conservé 1-14 jours à ≤ -25°C (T4), plasma traité Intercept® recongelé et conservé jusqu'à 1 an après la date de prélèvement à ≤ -25°C (T5), plasma traité Intercept® recongelé et conservé jusqu'à 2 ans après la date de prélèvement à ≤ -25°C (T6).

En ce qui concerne les paramètres réglementaires (FVIII et fibrinogène), les résultats obtenus pour les deux types de plasma (PFCM-IA et PFC-IA) à un an (T5) et à deux ans (T6) sont conformes

Conclusions du CSP

Question posée :

- L'ensemble des données fournies permettent-elles d'autoriser une extension de la conservation à 2 ans pour le plasma préalablement congelé traité Intercept ?

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
Les données fournies dans le dossier d'évaluation sont satisfaisantes et permettent d'autoriser la préparation de PFC-IA et de PFCM-IA à partir de plasmas préalablement congelés à une température ≤ -25°C dans les 24 heures suivant le prélèvement et conservés durant 34 semaines au maximum avant d'être décongelés pour être traités Intercept® puis recongelés à une température ≤ -25°C pour une durée maximale deux ans à compter de la date de prélèvement. Pour rappel, la congélation post-traitement Intercept® doit être effectuée au plus tard dans les 6 heures suivant la décongélation. Cette méthode alternative de préparation des PFCM-IA et des PFC-IA ne peut être appliquée qu'aux plasmas de groupe A, B et AB.

Références documentaires
Dossier industriel demandeur

Nom du dossier : Plasma frais traité Intercept®. Extension de la durée de conservation de un à deux ans

Numéro de dossier	**DM 2023.002**
Demandeur	CERUS
Direction concernée	DMM1
Expert en charge	-

Présentation du dossier

Ce dossier a pour objet d'évaluer la qualité *in vitro* du PFC-IA (n=34) sur 24 mois de conservation à température ≤ -25°C.

Pour cette étude, les PFC-IA utilisés ont été sélectionnés parmi les plasmas déjà en stock à l'EFS qui avaient été prélevés dans le cadre du programme de collecte du plasma de convalescents COVID-19 (PCC) : à 12 mois de conservation, ce qui correspond à la date de péremption actuelle des PFC-IA, 102 unités de PFC-IA PCC correspondant à 34 prélèvements d'aphérèse ont été sélectionnées (38% de groupe O).
L'ensemble des paramètres listés dans l'avis aux demandeurs sont mesurés aux deux points d'échantillonnage :

- une d'unité issue de chacun des 34 prélèvements a été sortie de la zone de stockage pour décongélation => échantillon T1
- idem à 24 mois de conservation => échantillon T2

Le dossier comporte les résultats obtenus sur les 34 unités décongelées à T1 (1 an de la date de collecte) et sur les 34 unités décongelées à T2 (2 ans de la date de collecte).

En ce qui concerne les paramètres réglementaires (FVIII et fibrinogène), les résultats obtenus à un an et à deux ans sont conformes.
Les seuls paramètres pour lesquels on observe une différence significative entre T1 et T2 sont le TP, le TCA et les complexes TAT, mais l'ensemble des valeurs à T2 sont comprises dans les intervalles de référence.

Conclusions du CSP

Questions posées :

- Le fait que l'étude soit réalisée uniquement sur du plasma issu d'aphérèse (et pas moitié aphérèse et moitié sang total) a-t-il un impact ?
- L'ensemble des données fournies permettent-elles d'autoriser une extension de la conservation à 2 ans pour le plasma traité Intercept ?

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
Les données fournies permettent de donner un avis favorable à l'extension de la durée de conservation de un à deux ans à une T° ≤ -25°C des PFC issus d'aphérèse sécurisés par traitement Intercept (PFC-IA) et congelés dans les 18 heures suivant le prélèvement. En revanche, l'absence de données concernant les plasmas issus de sang total sécurisés par traitement Intercept (PFCM-IA) ne permet pas de donner un avis favorable à l'extension de leur durée de conservation de un à deux ans à une T° ≤ -25°C. Il est nécessaire de fournir une évaluation complémentaire de suivi à un an, deux ans et trois ans de conservation sur au moins 15 PFCM-IA sur les deux paramètres réglementaires : FVIII et fibrinogène.

Références documentaires
Dossier Industriel demandeur

Nom du dossier : Dispositifs de traitement Intercept® pour les concentrés plaquettaires : modification de l'étiquetage, de la notice d'utilisation et de la fiche technique (Technical Data Sheet) dans le cadre de la certification MDR 2017/745

Numéro de dossier	**DM 2023.004**
Demandeurs	CERUS
Direction produit concernée	DMM1
Expert en charge	-

Présentation du dossier

Dans le cadre du marquage CE selon le nouveau règlement MDR 2017/745 de l'ensemble des kits de traitement INTERCEPT pour les concentrés plaquettaires, Cerus a procédé à des modifications sur les étiquettes ainsi que sur la notice d'utilisation et la fiche technique TDS (Technical Data Sheet).
L'ANSM présente les modifications apportées à la fiche technique :

- une partie « bénéfices cliniques » a été ajoutée,
- dans la partie « note aux médecins », une liste des effets indésirables receveurs attendus liés aux transfusions de plaquettes a été ajoutée,
- dans la partie « revendications relatives à l'inactivation des pathogènes » qui comporte trois tableaux (virus, bactéries, parasites) avec les facteurs de réduction pour chaque pathogène, Cerus a actualisé la liste des virus et des bactéries et a modifié tous les facteurs de réduction (méthode de calcul affinée),
- dans la partie « Evaluation clinique des composants plaquettaires Intercept », l'analyse cumulative des données des rapports d'hémovigilance publiés par l'ANSM concernant d'une part le nombre d'infections transmises par transfusion de CP et d'autre part, l'incidence des effets indésirables receveurs a été actualisée et couvre les années 2009 à 2019.
-
    - Un avis sera demandé à l'équipe Sécurité virale de l'ANSM pour les modifications concernant la partie « revendications relatives à l'inactivation des pathogènes ».

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	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Références documentaires
Dossier industriel demandeur

Nom du dossier : Dispositifs de traitement Intercept® pour les concentrés plaquettaires : nouvelle configuration SIS (Semi-Integrated Set) - INT2144B (SV), INT2244B (LV), INT2544B (DS)

Numéro de dossier	**DM 2023.005**
Demandeur	CERUS
Direction concernée	DMM1
Expert en charge	-

Présentation du dossier

Cerus propose une nouvelle configuration appelée SIS (Semi-Integrated Set) des kits de traitement Intercept des concentrés plaquettaires.
Les kits actuels sont d'un seul tenant alors que dans la configuration SIS, ils se présentent en deux parties distinctes maintenues par deux clips, avec d'un côté la poche d'amotosalen et de l'autre, l'ensemble composé par la poche illumination, la poche CAD et la(les) poche(s) de conservation.

Cerus souhaite augmenter ses capacités de production en supprimant la dernière étape de la fabrication du DM qui consiste à connecter les deux parties par une soudure/stérilisation « e-beam connection ».
Par conséquent, l'utilisation de la configuration SIS, implique pour l'utilisateur final une étape supplémentaire de connexion stérile des deux parties du DM avant de débuter le traitement Intercept.
La configuration SIS sera intégrée dans un plan de continuité des approvisionnements entre les opérateurs et Cerus pour les kits de traitement des plaquettes.

Pour chacune des deux parties du DM, il n'y a aucune différence dans le design, les matériaux utilisés, la production, la stérilisation entre la configuration actuelle et la nouvelle configuration SIS. Par ailleurs, le conditionnement est le même pour les deux configurations : pochette avec deux compartiments.

Selon Cerus, cette nouvelle configuration n'a pas d'impact sur les performances du dispositif en termes d'inactivation des pathogènes, ni sur la qualité des plaquettes car une fois que la connexion stérile est réalisée, la nouvelle configuration est fonctionnellement équivalente à la configuration actuellement commercialisée.
Les membres du CSP confirment à l'unanimité qu'il n'est pas nécessaire de réaliser des études complémentaires sur l'inactivation des pathogènes ou la qualité des plaquettes avec des kits SIS.

En ce qui concerne l'aspect réglementaire du dossier, Le TŰV SŰD (organisme notifié) a examiné et approuvé l'ajout de la configuration SIS dans le cadre du marquage CE selon le MDR. Le certificat « EU Technical Documentation Assessment Certificate (MDR) » daté du 03/03/2023 est joint au dossier. Cependant, Cerus est en attente du document de certification du système qualité « EU Quality Management System Certificate (MDR) ».

Conclusions du CSP

Questions posées :

- Selon Cerus, il s'agit d'un dossier de catégorie D car cette nouvelle configuration n'a pas d'impact sur les performances du dispositif une fois que la connexion est réalisée. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de réaliser des évaluations supplémentaires sur la qualité du PSL, ni sur l'inactivation des pathogènes. Est-ce que ce point est confirmé ?
- Est-ce que les données fournies par Cerus sont suffisantes pour autoriser la préparation et la conservation des CP traités Intercept avec ces DM SIS ?

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

Les données fournies dans le dossier d'évaluation ainsi que les réponses de Cerus aux questions de l'ANSM sont satisfaisantes et permettent de donner un avis favorable à l'utilisation des trois dispositifs de traitement Intercept® sous la configuration SIS : INT2144B (SV), INT2244B (LV), INT2544B (DS) pour la préparation et la conservation des MCP-IA et des CPA-IA dès que Cerus aura obtenu le certificat CE selon le MDR.
Il n'est pas nécessaire de fournir des évaluations complémentaires concernant l'inactivation des pathogènes ou la qualité des plaquettes.

Références documentaires

Dossier Industriel demandeur