

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 16 juin 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°2020-01 du CSP PSL-DS du 17 mars 2020.	Adoption
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	Discussion
3.	Présentations ANSM	
3.1	Point sur les IPD COVID-19	Information
3.2	Point sur les essais cliniques « plasma convalescent »	Information
4.	Dossiers Produits Sanguins Labiles	
4.1	DM 2020.005 : Changement fournisseur manchon aiguille du système d'échantillonnage des kits d'aphérese D6R2307 et D6R2205 - FRESENIUS KABI	Information
4.2	DM 2020.006 : Modifications des ports de poches de centrifugation du kit Amicus D6R2307- FRESENIUS KABI	Discussion
4.3	NxPSL 15.003-C2 : Plasma issu de sang total viro-atténué par le procédé THERAFLEX MB-plasma - MACOPHARMA	Discussion
4.4	NxPSL 19.002-C1 : Evaluation de phase 2 du DMU « I-Platelet Pooling Set » (Référence : 20304046555) permettant le mélange jusqu'à 8 couches leuco-plaquettaires pour l'obtention d'un MCPSD en solution de conservation - CERUS / EFS	Discussion

4.5	NxPSL 19.001-C1 : Evaluation de phase 2 du DMU CompoStop™CI (Référence : PT526AA) permettant le mélange jusqu'à 8 couches leuco-plaquettaires pour l'obtention d'un MCPSD en solution de conservation - FRESENIUS KABI / EFS	Discussion
-----	--	------------

Participants

L'ANSM indique que suite au contexte sanitaire (COVID-19), les membres du CSP PSL-DS ainsi que les agents de l'ANSM participant à cette séance se sont tous connectés par audioweb conférence.

L'enregistrement sonore de ce comité n'est pas disponible du fait d'un dysfonctionnement technique.

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 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 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"/>
ANSM			
Lotfi BOUDALI	Directeur ONCOH	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hélène DUVIGNAC	Chef d'équipe DMCDIV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 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

Le modérateur et le secrétaire du CSP proposent qu'un complément de dossier PSL qui n'était pas prévu dans l'ordre du jour adressé aux membres le 08/06/20 figure au programme de la séance. En effet, en réponse à l'avis du dernier CSP PSL-DS, Macopharma a adressé le 09/06/20 à l'ANSM un complément concernant le dossier NxPSL 15.003 (Plasma issu de sang total viro-atténué par le procédé THERAFLEX MB-plasma). Le rapporteur du dossier souhaite présenter son rapport d'évaluation sur les nouvelles données fournies. A noter que le rapport a été adressé par mail aux membres avant la séance. L'ordre du jour modifié par l'ajout du complément de dossier NxPSL 15.003-C2 Macopharma 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
NxPSL-19.001-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	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
	Ferre Norbert	Salarié Nephrocare	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
NxPSL-19.002-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"/>
DM-2020.005	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>				

1.3 Adoption du CR de la séance du 17 mars 2020

Le CR de la séance du 17 mars a été adressé par mail le 21/04/20, pour commentaires et/ou corrections, aux dix membres participants. La version définitive du CR qui a été adressée à l'ensemble des membres du comité le 08/06/20 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 8 cas déclarés sur E-Fit

3. Présentations ANSM

3.1 Point sur les Informations Post Don (IPD) COVID-19

Après un rappel de la définition d'une IPD COVID-19 et de la conduite à tenir qui a été mise en place à l'EFS pour les CGR, CP et plasmas suite à une IPD COVID-19, l'ANSM précise que depuis le 18/03/20, il existe deux items distincts pour les déclarations dans e-FIT : « Coronavirus/COVID-19 » qui correspond à une infection avérée, confirmée biologiquement (RT-PCR ou sérologie) et « Risque Coronavirus / suspicion COVID-19 ou contact COVID-19 ».

Au 11/06/20, on note 10 COVID-19 avérées et 26 suspicions. Pour chacune, le devenir des CGR, CP et plasma est précisé. Par ailleurs, cinq enquêtes descendantes d'intérêt suite à une IPD COVID-19 sont présentées avec pour chacune les données suivantes : symptômes du donneur, délai don-symptômes, résultat de la paillette du donneur, détail de l'enquête effectuée chez le receveur du CGR le cas échéant.

3.2 Point sur les essais cliniques « plasma convalescent »

La présentation commence par un rappel de l'implication de l'équipe dans l'élaboration de textes publiés par différentes institutions nationales et internationales (HCSP, ECDC, BRN, Commission Européenne,...) en relation avec la gestion mise en place pour les PSL vis-à-vis du risque COVID-19.

En France, deux essais cliniques pour évaluer l'efficacité et la sécurité du plasma de patients convalescents (PC) dans le traitement de la COVID-19 ont été autorisés respectivement le 10/04 et le 08/05/20 : Coriplasm (EFS/AP-HP) et PlasCoSSA (CTSA/SSA).

De plus, l'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents hors essai clinique (usage compassionnel) a été encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) fixé par décision du DG et publié sur le site de l'ANSM.

Les critères de sélection des donneurs de plasma convalescents ainsi que les spécificités de ce type de plasma et les codes utilisés en France pour les PC préparés par l'EFS et le CTSA sont détaillés. De même que les critères d'éligibilité des patients pour pouvoir être traités par du plasma convalescent et le schéma thérapeutique proposé.

Le bilan des EC et de l'utilisation compassionnelle en France est rapporté. En complément, quelques publications internationales concernant des essais thérapeutiques « plasma convalescent » sont passées en revue.

4. Dossiers Produits Sanguins Labiles

Nom du dossier : Changement fournisseur manchon aiguille du système d'échantillonnage des kits d'aphérèse D6R2307 et D6R2205

Numéro de dossier	DM-2020.005
Demandeur	FRESENIUS KABI
Direction produit concernée	ONCOH
Expert en charge	-

Présentation du dossier

Fresenius a validé un nouveau fournisseur du manchon d'aiguille associé au système d'échantillonnage des kits D6R2307 (DMU pour aphérèse plaquettaire sur le séparateur Amicus) et D6R2205 (DMU pour aphérèse plasmatique sur les séparateurs Auto-C et Aurora).

Tout au long de la procédure d'aphérèse, le clamp sur la ligne d'échantillonnage est fermé. Par conséquent, le sang du donneur n'est donc pas en contact avec le manchon. La modification apportée aux références D6R2307 et R6R2025 peut être considérée comme mineure car elle n'impacte pas la qualité des PSL collectés, ni la sécurité du donneur.

Les documents fournis permettent de donner un avis favorable à la demande de Fresenius 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 : Modifications des ports de poches de centrifugation du kit Amicus D6R2307

Numéro de dossier	DM 2020.006
Demandeur	FRESENIUS KABI
Direction produit concernée	ONCOH
Expert en charge	O. JAVAUDIN

Présentation du dossier

Afin d'éliminer le risque de contamination par des globules rouges au niveau de la poche de centrifugation du DMU D6R2307, des soudures supplémentaires sont ajoutées entre les ports de celle-ci. De plus, du fait de l'ajout de ces soudures, la conception des canaux va également évoluer afin d'éliminer le risque de contact avec les anneaux. Hormis ces modifications de conception, toutes les autres caractéristiques du kit restent intactes.

Conclusions du CSP

Question posée : Ces modifications peuvent-elles être considérées comme mineures ?

Votes	
Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Avis Favorable

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

Références documentaires

Dossier demandeur

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

Numéro de dossier	NxPSL-15.003-C2
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) 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 NxPSL-15.003 par le GT PSL du 08/10/2015 a conduit à un avis défavorable. Un premier complément de dossier (référence ANSM : NxPSL-15.003-C1) adressé à l'ANSM le 16/01/2020 a été évalué par le CSP PSL-DS du 17/03/2020 qui a rendu les conclusions suivantes :

- Les données qualité de 30 unités de PVABM-ST à un an de congélation à -25°C sont suffisantes et satisfaisantes.
- Les données complémentaires apportées sur l'évolution du bleu de méthylène et de ses photoproduits au cours des différentes étapes du procédé Theraflex MB-plasma sont suffisantes et satisfaisantes.

- Les données qualité portant spécifiquement sur le FVIII et le fibrinogène mesurés avant traitement et après 14 jours de congélation sur 512 unités de PVABM-ST dans 4 ETS sont suffisantes et satisfaisantes.
- Les données cliniques de l'étude « Innsbruck » versée au dossier déposé en 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 par rapport au plasma sécurisé par quarantaine. Toutefois, l'analyse des datas par indication n'étant pas possible, c'est le nombre moyen de CGR et de CP en fonction du type de plasma qui est analysé pour chaque département de l'hôpital qui utilise des PSL. L'évaluation des résultats présentée par Macopharma conduit le CSP à demander une nouvelle analyse des données selon les préconisations du CSP ainsi que la mise à disposition des données brutes de l'étude sous format EXCEL directement exploitable.

Un deuxième complément de dossier (référence ANSM : NxPSL-15.003-C2) adressé à l'ANSM le 09/06/2020 est évalué en séance.

La nouvelle analyse des données de l'étude « Innsbruck » est présentée par le rapporteur. Globalement, les données montrent que l'utilisation de PVABM-ST conduit, en termes de quantité moyenne d'unités de plasma transfusées, à une utilisation de plasma plus importante pour la prise en charge de patients en comparaison avec du PFC sécurisé par quarantaine (+12,5%), dans des limites comparables à celles des autres PFC ayant subi un traitement d'inactivation des agents pathogènes. En ce qui concerne les patients n'ayant reçu que du plasma thérapeutique, tous services confondus, les receveurs de PVABM ne diffèrent pas des receveurs de PFC sécurisé en termes de quantité moyenne d'unités de plasma transfusées. Il en est de même du nombre de PSL transfusés (plasma, CGR, CP) pour les patients ayant reçu des CGR et/ou des CP en plus du plasma.

Conclusions du CSP

Questions posées :

- Ce complément d'analyse de l'étude « Innsbruck » permet-il de donner un avis favorable à la partie clinique du dossier NxPSL 15.003 ?
- Si oui, sachant que les données qualité ont été jugées satisfaisantes lors du CSP PSL-DS du 17/03/20, le CSP donne-t-il un avis favorable à la préparation du plasma déleucocyté issu de sang total traité avec le dispositif médical ZDV0004XA et l'illuminateur MacoTronic B2 et congelé dans les 20 heures suivant le prélèvement ?

Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	3

Avis relatif à la question posée

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

Conclusions

Avis Favorable

Les données fournies dans le dossier d'évaluation initial ainsi que les deux compléments successifs (-C1 et -C2) sont satisfaisantes et permettent de donner un avis favorable à la préparation du plasma déleucocyté issu de sang total traité par le procédé THERAFLEX MB-plasma (dispositif médical ZDV0004XA et illuminateur MacoTronic B2) et congelé dans les 20 heures suivant le prélèvement.

Références documentaires

Dossier industriel demandeur

Nom du dossier : Evaluation de phase 2 de la préparation des MCPSD en solution de conservation avec le DMU « I-Platelet Pooling Set » (Référence : 20304046555) à partir de 8 couches leuco-plaquettaires

Numéro de dossier	NxPSL 19.002-C1
Demandeurs	CERUS / (EFS)
Direction produit concernée	ONCOH
Expert en charge	G. ANDREU

Présentation du dossier

Le DMU « I-Platelet Pooling Set » (IPP) est constitué d'une poche de mélange de 700 mL avec 8 tubulures permettant de raccorder jusqu'à 8 CLP et une tubulure supplémentaire pour l'ajout d'une solution additive de conservation ainsi qu'un filtre à déleucocyter Sepacell™ PLX-5 en ligne, connecté à une poche de conservation de plaquettes de 1,3L avec une poche d'échantillonnage de 100 mL.

Le MCPSD préparé à partir de 8 CLP est un produit « intermédiaire » qui n'est pas destiné à être transfusé tel quel et qui doit faire l'objet d'une préparation supplémentaire de type inactivation des pathogènes (traitement par le kit Intercept® DS à double poche de conservation afin d'obtenir après division deux MCP-IA).

Le dossier d'évaluation de phase 1 de ce nouveau dispositif a obtenu un avis favorable du GT PSL-DS du 13/06/19 pour un passage en validation opérationnelle de routine (phase 2) du procédé.

Les données de la phase 2 sont fournies dans le présent dossier.

Conclusions du CSP

Question posée : les résultats de l'étude de phase 2 permettent-ils d'autoriser le DMU « I-Platelet Pooling Set » pour la préparation d'un MCPSD à partir de 8 couches leuco-plaquettaires en solution additive de conservation, en vue d'un traitement pour inactivation de pathogènes avec le procédé Intercept DS commercialisé par Cerus ?

Votes

Nombre de votants	9
Nombre d'avis favorables	9
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 qualité fournies dans le dossier d'évaluation sont satisfaisantes et permettent de donner un avis favorable à la préparation des MCPSD à partir de 8 couches leuco-plaquettaires en solution additive de conservation avec le DMU « I-Platelet Pooling Set » (référence 20304046555), en vue d'un traitement pour inactivation de pathogènes avec le procédé Intercept® DS Cerus. Une restriction de la durée de conservation du MCPSD à 8 heures au maximum avant traitement pour inactivation des pathogènes doit être appliquée.

Références documentaires

Dossier demandeur

Nom du dossier : Evaluation de phase 2 de la préparation des MCPSD en solution de conservation avec le DMU « CompoStop™ CI » (Référence : PT526AA) à partir de 8 couches leuco-plaquettaires

Numéro de dossier	NxPSL 19.001-C1
Demandeurs	FRESENIUS KABI / (EFS)
Direction produit concernée	ONCOH
Expert en charge	-

Présentation du dossier

Le DMU CompoStop® CI (PT526AA) est une évolution du DMU PT52600. Il est constitué d'une poche de mélange avec 8 tubulures permettant de raccorder jusqu'à 8 CLP et une tubulure supplémentaire pour l'ajout d'une solution additive de conservation ainsi qu'un filtre à déleucocyter Bioflex CS en ligne, connecté à une poche de conservation de plaquettes de 1,3L avec un système d'échantillonnage

Le produit de la préparation (MCPSD) recueilli dans la poche de conservation n'est pas destiné à être transfusé et doit faire l'objet d'une préparation supplémentaire de type inactivation des pathogènes (traitement par le kit Intercept® DS à double poche de conservation afin d'obtenir après division deux MCP-IA).

Le dossier d'évaluation de phase 1 de ce nouveau dispositif a obtenu un avis favorable du GT PSL-DS du 12/03/19 pour un passage en validation opérationnelle de routine (phase 2) du procédé.

Les données de la phase 2 sont fournies dans le présent dossier.

Conclusions du CSP

Question posée : les résultats de l'étude de phase 2 permettent-ils d'autoriser le DMU « CompoStop® CI » pour la préparation d'un MCPSD à partir de 8 couches leuco-plaquettaires en solution additive de conservation, en vue d'un traitement pour inactivation de pathogènes avec le procédé Intercept DS commercialisé par Cerus ?

Votes

Nombre de votants	9
Nombre d'avis favorables	9
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 qualité fournies dans le dossier d'évaluation sont satisfaisantes et permettent de donner un avis favorable à la préparation des MCPSD à partir de 8 couches leuco-plaquettaires en solution additive de conservation avec le DMU « CompoStop™ CI » (référence PT526AA), en vue d'un traitement pour inactivation de pathogènes avec le procédé Intercept® DS Cerus. Une restriction de la durée de conservation du MCPSD à 8 heures au maximum avant traitement pour inactivation des pathogènes doit être appliquée.

Références documentaires

Dossier demandeur