Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

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 PSL-DS
Séance du 6 novembre 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	Adoption du CR de la séance du 22/06/2023	Adoption
1.3	Rôle du CSP PSL-DS dans l'évaluation des dossiers PSL	Information
1.4	Présentation du règlement intérieur des CSP de l'ANSM	Information
1.5	Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts	Information
2.	**Gestion des séroconversions VIH, VHB, VHC post-don dans le cadre de la fabrication de médicaments dérivés du sang par le LFB**	Information
3.	**Dossiers thématiques hémovigilance des donneurs de sang**	
3.1	Avis sur des déclarations d'EIGD (effets indésirables graves donneurs) : analyse de 3 cas déclarés sur e-Fit	Avis
4.	**Dossiers Produits Sanguins Labiles**	
4.1	**DM 2022.010-C1 :** Evaluation de phase 1 du PFC préparé et conservé en dispositif non DEHP en configuration TAB « Composelect 5F T&B 66.5 mL CPD / 105 mL PAGGSM - RCC/PLASMA + PDS-V » (Réf MDD : FV423FR / Réf MDR : NV423FR) - **Résultats complémentaires à 6 mois et un an - FRESENIUS**	Avis
4.2	**DM 2023.010 :** Kits non-DEHP de traitement Intercept® des concentrés plaquettaires **- CERUS**	Avis
4.3	**DM 2023.009 :** Kit non-DEHP de traitement Intercept® du plasma **- CERUS**	Avis

Participants

Les membres du CSP PSL-DS participant à cette séance sont présents en salle A.013 ou se sont connectés par visioconférence.

Nom des participants	Statut *(modérateur, membre, évaluateur, …)*	Présent	Absent /excusé
Membres			
Christine ANDRE-BOTTE	**Membre**	☒	☐
Marianne ASSO-BONNET	**Membre**	☒	☐
Bernard BIRONNEAU	**Membre**	☒	☐
Monique CARLIER	**Membre**	☐	☒
Marine CHUECA	**Membre**	☒	☐
Jean-Louis DUBOURDIEU	**Membre**	☒	☐
Gilles FOLLEA	**Membre**	☒	☐
Stefano FONTANA	**Membre**	☐	☒
Sophie SOMME	**Membre**	☒	☐
Richard TRAINEAU	**Membre**	☐	☒
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

La séance débute par un tour de table. Chaque participant se présente.

1.1 Adoption de l'ordre du jour

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

1.2 Adoption du CR de la séance du 22 juin 2023

Le CR de la séance du 22 juin 2023 a été adressé par mail le 04/07/23, aux six membres participants, sous format .word, pour commentaires et/ou corrections. Il a été validé par l'ensemble des destinataires. La version finale du CR sous format .pdf a été adressée à l'ensemble des membres du comité le 30/10/23 avec l'ordre du jour de la séance.

1.3 Rôle du CSP PSL-DS dans l'évaluation des dossiers PSL

L'ANSM présente la place et le rôle du CSP PSL-DS dans l'évaluation des dossiers PSL qui peuvent être déposés par industriel DM, l'EFS ou le CTSA.L'ANSM rappelle que les deux référentiels utilisés lors de l'évaluation sont :

- La Décision du 4 juin 2020 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles (JO 27/06/2020) modifiée par les décisions du 9 juillet 2020, du 26 novembre 2020, du 13 décembre 2021 et du 20 novembre 2022.
- L'avis aux demandeurs => Décision du 19 novembre 2010 (JO 16/01/2011) qui fixe le contenu du dossier à fournir à l'ANSM pour l'évaluation des PSL. https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demander-une-autorisation-pour-un-produit-sanguin-labile-PSL

L'ANSM détaille les différences entre les quatre catégories de dossier (A, B, C ou D) soumis :

- catégorie A : nouveau PSL non inscrit sur la liste des PSL,
- catégorie B : PSL déjà inscrit sur la liste des PSL et obtenu par modification, dite « majeure » du procédé de prélèvement/préparation/conservation, du dispositif médical, soit par modification des conditions d'utilisation du PSL,
- catégorie C : PSL déjà inscrit sur la liste des PSL et obtenu par modification, dite « non majeure », mais nécessitant la vérification de la qualité du PSL,
- catégorie D : PSL déjà inscrit sur la liste des PSL et obtenu par modification, dite « mineure », d'un élément du dispositif médical, n'affectant pas *a priori* la qualité du PSL.

L'ANSM précise les spécificités des différentes étapes (phase 1, phase 2 phase 3) de l'évaluation des données qualité d'un PSL :

- phase 1 : validation extensive du procédé pour les dossiers de catégorie A, B et C sur au moins 30 PSL (15 pour la catégorie C) jusqu'à péremption.
- phase 2 : validation opérationnelle du procédé en routine, pour les dossiers A et B, sur au moins 2 x 100 unités consécutives dans 2 centres différents. Les produits conformes peuvent être transfusés.
- phase 3 : suivi de la qualité des PSL via le contrôle de qualité interne effectué par les opérateurs (EFS, CTSA).

Enfin, L'ANSM présente la façon dont les dossiers soumis sont référencés selon qu'il s'agit d'un « nouveau » PSL, d'une modification de prélèvement/préparation/conservation d'un PSL, d'un essai clinique ou d'une demande d'avis scientifique.

1.4 Présentation du règlement intérieur des CSP par la Direction Réglementation et Déontologie (DRD)

Quinze CSP ont été créés le 27/07/2023, par décision de la DG de l'ANSM, pour une durée de quatre ans.
La directrice de la DRD passe en revue les articles (art.1 à 16) du nouveau règlement intérieur (RI) des CSP pour la mandature 2023-2027.
Par ailleurs, il est rappelé aux membres que les deux documents (formulaire de cession de droit à l'image et engagement relatif au respect du RI des CSP/engagement d'indépendance) doivent être retournés signés, sous quinzaine, au secrétariat du comité, si cela n'a pas déjà été fait.

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

Le secrétaire, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

x	Aucun lien n'a été identifié pour les membres

2. Gestion des séroconversions VIH, VHB, VHC post-don dans le cadre de la fabrication de MDS par le LFB

Numéro de dossier	**-**
Demandeur	Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB)
Direction concernée	Direction des métiers scientifiques (DMS)
Expert en charge	-

Présentation du dossier

Il y a plus de 10 ans, lors de l'introduction des tests PCR (DGV VIH, VHB, VHC), le LFB a mis en place par mesure de précaution, une échantillothèque sur les dons/mini-pools pour les recontrôles éventuels. Cette échantillothèque a été constituée en plus de l'échantillothèque sur le plasma pour fractionnement réglementairement requise.
Le LFB propose de supprimer les recontrôles sur les dons/mini-pools et par conséquent de ne plus maintenir l'échantillothèque sur les dons/minipools.
Les arguments apportés par le LFB à l'appui de cette proposition ont été évalués par la Direction des métiers scientifiques. Cette évaluation est présentée aux membres du CSP PSL-DS.

Conclusions du CSP

Question posée : Néant.
Ce dossier est présenté pour information et recueil d'éventuels commentaires des membres (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, les considérants et proposition d'avis suivants ont été présentés par la Direction des métiers scientifiques :

i) Considérant :
- Les mesures de contrôle de marqueurs infectieux (sérologie et DGV) sur dons/minipools et plasmas pour fractionnement.
- Le procédé de fabrication des MDS comprenant des étapes de purification efficaces au regard de la clairance virale des VIH/VHB/VHC.
- L'analyse de risque prenant en considération les fenêtres sérologiques/virémiques montrant un facteur de sécurité suffisant.
- L'absence de résultats contradictoires des recontrôles sur les dons / mini-pools lors des 10 dernières années.

⇨ **Accord pour supprimer les recontrôles sur les dons et les mini-pools par le LFB.**

ii) Considérant :
- Les arguments en faveur de la suppression des recontrôles sur les dons et les mini-pools.

Suivez notre actualité sur :
ansm.sante.fr | @ansm

- Les conséquences majeures en termes logistiques et financiers dans le cadre de l'augmentation considérable des approvisionnements.
- La constitution chez les autres fabricants de médicaments dérivés du sang, de seulement une échantillothèque au stade Plasma pour fractionnement, conformément à la réglementation en vigueur (BPF).

⇨ **Accord pour supprimer les échantillothèques correspondantes par le LFB.**

iii) Considérant :
- Le point 9 de l'annexe 14 des BPF « *Un mélange de plasma peut être utilisé pour fabriquer plus d'un lot et/ou produit. Les échantillons de référence et les enregistrements correspondants à chaque mélange doivent être conservés pendant au moins un an après la date de péremption du médicament fini issu du mélange ayant la plus longue durée de conservation*. »

⇨ **Maintien obligatoire de l'échantillothèque des Plasmas pour fractionnement par le LFB.**

Les membres du CSP n'émettent pas d'objection à la suppression de l'échantillothèque des dons/mini-pool par le LFB, ni à la suppression des recontrôles sur ces mêmes intermédiaires de production.

Références documentaires
Dossier Industriel demandeur

3. Dossiers thématiques hémovigilance des donneurs de sang

3.1 Avis sur des déclarations d'EIGD (Effets Indésirables Graves Donneurs) : analyse de 3 cas déclarés sur e-Fit

4. Dossiers Produits Sanguins Labiles

Nom du dossier : Evaluation de phase 1 du PFC préparé et conservé en dispositif non DEHP en configuration TAB « Composelect 5F T&B 66.5 mL CPD / 105 mL PAGGSM - RCC/PLASMA + PDS-V » (Réf MDD : FV423FR / Réf MDR : NV423FR) - Résultats complémentaires à 6 mois et un an

Numéro de dossier	**DM 2022.010-C1**
Demandeur	FRESENIUS
Direction concernée	DMM1
Expert en charge	-

Présentation du dossier

Il s'agit d'un complément au dossier DM 2021.010, déjà passé au CSP PSL-DS de décembre 2022.
Le dispositif TAB non-DEHP (Ref MDD : FV423FR / Ref MDR : FV423FR) à évaluer correspond à la référence PQT4030 actuellement utilisée par les opérateurs qui comporte du DEHP.

En préambule, l'ANSM rappelle que le DEHP est un plastifiant qui entre dans la composition de la majorité des DM utilisés pour la collecte/préparation/conservation des PSL. Or, le DEHP est un perturbateur endocrinien ayant un impact sur la santé humaine et sur l'environnement. Par conséquent, les DM commercialisés ne devront plus contenir de DEHP dès le 1er juillet 2030.
En ce qui concerne le complément de dossier à évaluer, l'ANSM précise qu'il s'agit des résultats obtenus sur les plasmas après 6 mois et un an de conservation à -25°C, sachant que le dossier précédent ne contenait que les résultats avant congélation et après 14 jours de congélation
L'ANSM effectue un bref rappel du protocole de l'étude et passe en revue l'ensemble des données fournies.
On observe une absence de différence statistiquement significative entre les résultats obtenus avant congélation et après 6 mois de congélation pour l'ensemble des paramètres contrôlés, à l'exception des protéines totales, de l'albumine, du TCA, de l'antithrombine, du VWF Rco et du temps jusqu'au pic pour le test de génération de thrombine. Cependant, ces différences n'ont pas de signification biologique.

Les exigences réglementaires concernant le FVIII (dosé à 6 mois et à un an), les protéines totales et le fibrinogène (dosés à 6 mois) sont respectées.

Conclusions du CSP

Question posée :

- Est-ce que les données obtenues après 6 mois et un an de congélation confortent l'avis favorable rendu suite à l'évaluation des données obtenues après 14 jours de congélation ?

Votes	
Nombre de votants	7
Nombre d'avis favorables	7
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions
Avis favorable confirmé

Références documentaires
Dossier industriel demandeur

Nom du dossier : Kits non-DEHP de traitement Intercept® des concentrés plaquettaires

Numéro de dossier	**DM 2023.010**
Demandeur	CERUS
Direction produit concernée	DMM1
Expert en charge	-

Présentation du dossier

Les kits de traitement Intercept des concentrés plaquettaires actuellement utilisés (SV, LV, DS et leurs configurations SIS respectives) sont pratiquement dépourvus de DEHP, à l'exception des quelques petits éléments en PVC-DEHP.
Dans ce dossier, Cerus informe l'ANSM de trois changements concernant la fabrication de ces kits, dont le remplacement du PVC-DEHP par du PVC-DEHT pour les quelques éléments restants et le changement de design du filtre post-CAD.
Selon Cerus, ces changements doivent faire l'objet d'un dossier de catégorie C. Cette catégorie vise les dossiers relatifs à un PSL inscrit sur la liste des PSL et obtenu suite à une modification dite « non majeure » mais nécessitant la vérification de la qualité du PSL sur au moins 15 unités jusqu'à leur date de péremption.

Le dossier comporte les résultats d'une étude sur 20 MCP (mélange de concentrés de plaquettes issus de sang total), préparé chacun à partir de 8 couches leuco-plaquettaires et traités Intercept avec un kit DS non DEHP.
Sur les 20 MCP préparés, dix sont en solution de conservation SSP+ et 10 sont en solution de conservation Intersol.
L'ANSM détaille le protocole de l'étude et les résultats observés pour les paramètres réglementaires ainsi que pour le suivi des marqueurs du métabolisme, de la lyse et de l'activation plaquettaires au cours de la conservation.
Cette étude permet de vérifier que les MCP-IA préparées et conservées dans les conditions décrites sont conformes aux exigences réglementaires et que la qualité des plaquettes est satisfaisante jusqu'à péremption.

Le dossier comporte également les résultats de quatre autres études comparatives menées par Cerus, mais cette fois-ci avec des concentrés plaquettaires issus d'aphérèse (CPA) et traités Intercept avec des kits LV non DEHP.
L'ANSM détaille les spécificités de chacune des 4 études.
Globalement, les résultats obtenus sont comparables entre les CPA-IA du bras « contrôle » (kit LV DEHP) et le CPA-IA du bras « test » (kit LV non DEHP).

Selon l'ANSM, les données fournies montrent que les modifications apportées par Cerus sur les kits de traitement Intercept des concentrés plaquettaires sont sans impact sur la qualité des MCP-IA et des CPA-IA.

Conclusions du CSP

Question posée :

- L'ensemble des données fournies permettent-elles d'autoriser la préparation et la conservation des concentrés plaquettaires (CPA-IA et MCP-IA) avec les dispositifs de traitement Intercept non DEHP (SV, LV, DS et leurs configurations SIS) ?

Votes	
Nombre de votants	7
Nombre d'avis favorables	7
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions
Avis favorable

Suivez notre actualité sur :
ansm.sante.fr | @ansm

Les membres du CSP sont d'accord avec les conclusions de l'ANSM. Les données fournies par Cerus à l'appui de ce dossier sont satisfaisantes et suffisantes (aucune étude supplémentaire en complément de celles figurant dans le dossier n'est requise).
Les données fournies permettent de donner un avis favorable à la préparation et à la conservation des concentrés plaquettaires (CPA-IA et MCP-IA) avec les dispositifs de traitement Intercept non DEHP (SV, LV, DS et leurs configurations SIS respectives) sous réserve de l'avis de l'organisme notifié auprès duquel le dossier a été déposé

Références documentaires
Dossier industriel demandeur

Nom du dossier : Kit non-DEHP de traitement Intercept® du plasma

Numéro de dossier	**DM 2023.009**
Demandeur	CERUS
Direction concernée	DMM1
Expert en charge	-

Présentation du dossier

Comme les kits de traitement Intercept des plaquettes vus dans le dossier précédent, le kit actuel de traitement Intercept du plasma est quasiment dépourvu de DEHP. Dans ce dossier, Cerus informe l'ANSM de deux changements concernant la fabrication de ce kit, dont le remplacement du PVC-DEHP par du PVC-DEHT pour les quelques éléments restants.
Selon Cerus, il s'agit d'un dossier de catégorie D car les modifications apportées sont sans impact sur la qualité du PSL. Néanmoins, Cerus fournit les résultats d'une étude comparative entre le kit DEHP (bras contrôle) et le kit non DEHP (bras test) réalisée sur 6 pools de plasma d'aphérèse. Les plasmas traités Intercept sont conservés 15 jours à ≤-18°C, puis décongelés et conservés 119 heures à 4°C.
L'ANSM précise qu'en France les plasmas sont conservés congelés à ≤-25°C. De plus, la conservation du plasma décongelé à 4°C pendant 5 jours n'est pas autorisée en France, où le plasma-IA une fois décongelé doit être utilisé dans les 6 heures. Par conséquent, l'ANSM a fait le choix de ne pas analyser les résultats à 5 jours post-décongélation.

En résumé, les résultats obtenus pour les différents paramètres qualité à décongélation sont comparables dans le bras contrôle et le bras test. On n'observe pas de différences biologiquement significatives, en particulier pour le FVIII, le fibrinogène et l'amotosalen résiduel.

Selon l'ANSM, les données fournies montrent que les modifications apportées par Cerus sur le kit de traitement Intercept Plasma sont sans impact sur la qualité du plasma traité IA.

Conclusions du CSP

Question posée :

- L'ensemble des données fournies permettent-elles d'autoriser la préparation et la conservation des plasmas (PFC-IA et PFCM-IA) avec le dispositif de traitement Intercept non DEHP ?

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

Avis relatif à la question posée	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Avis favorable

Les membres du CSP sont d'accord avec les conclusions de l'ANSM. Les données fournies par Cerus à l'appui de ce dossier sont satisfaisantes et suffisantes.

Les données fournies permettent de donner un avis favorable à la préparation et à la conservation des plasmas issus d'aphérèse ou de sang total traités Intercept (PFC-IA et PFCM-IA) avec le dispositif de traitement Intercept non DEHP, sous réserve de l'avis de l'organisme notifié auprès duquel le dossier a été déposé.

Références documentaires

Dossier Industriel demandeur