

**Direction 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 22 avril 2024

#### Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Adoption de l'ordre du jour.	Adoption
1.2	Adoption du CR de la séance du 04/03/2024	Adoption
1.3	Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts	Information
<b>2.</b>	<b>Suivi du PUT Plasma de convalescents COVID-19 (EFS)</b>	Information
<b>3.</b>	<b>Dossiers thématiques hémovigilance des donneurs de sang</b>	
3.1	Avis sur des déclarations d'EIGD (effets indésirables graves donneurs) : analyse de 4 cas déclarés sur e-Fit	Avis
3.2	Bilan EIGD cardiaques (2010-2021)	Information
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits Sanguins Labiles</b>	
4.1	<b>DM 2022.005-C1</b> : Evaluation de phase 2 du concentré plaquettaire d'aphérèse (CPA) obtenu sur l'automate AMICORE - <b>FRESENIUS</b>	Avis
4.2	<b>DAS 2024.001</b> : Changement des canules sur les lignes plasma et CGR du dispositif PQT4030 - <b>FRESENIUS</b>	Avis
<b>5.</b>	<b>Divers</b>	

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent Sur site	Présent Visio	Absent/ excusé
<b>Membres</b>				
Christine ANDRE-BOTTE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marianne ASSO-BONNET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bernard BIRONNEAU	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Monique CARLIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marine CHUECA	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Louis DUBOURDIEU	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gilles FOLLEA	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stefano FONTANA	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Olivier JAVAUDIN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie SOMME	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Richard TRAINEAU	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>				
Karim BOUDJEDIR	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène DUVIGNAC	Chef d'équipe DMDIV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sixtine DROUGARD	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chloé FREYCHE	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muriel FROMAGE	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Marine LENZOTTI	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caroline MATKO	Chef de pôle 3 DMM1	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal MEGESSIER	Inspecteur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline RICHEZ	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Isabelle SAINTE-MARIE	Directrice-adjointe DMM1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Imad SANDID	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Charlotte THERY	Chef de pôle SURV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Isabelle YOLDJIAN	Directrice DMM1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

## 1. Introduction

---

**Accueil d'un nouveau membre : Monsieur Olivier Javaudin nommé le 7 mars 2024**

### 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 4 mars 2024

Le projet de CR de la séance du 04/03/24 a été adressé par mail le 25/03/24, aux dix membres participants.

La version finale du CR adressée à l'ensemble des membres du comité le 15/04/2024 est adoptée à l'unanimité en séance.

### 1.3 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. Suivi PUT plasma de convalescents COVID-19 (EFS)

---

En préambule, l'ANSM rappelle que la collecte de plasma de convalescents COVID-19 (PCC) a débuté en avril 2020 afin de fournir du PCC aux patients inclus dans deux essais cliniques ou pris en charge dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) mis en place par l'EFS.

En juillet 2022, le PUT a été actualisé, en particulier en ce qui concerne ses indications qui ont été restreintes aux patients hospitalisés pour le traitement des complications liées à la COVID-19 et présentant un déficit profond de l'immunité humorale du fait de leur maladie sous-jacente et/ou d'un traitement immunosuppresseur. Chez ces patients, le PCC est utilisé si tout autre traitement autorisé dans cette indication s'est avéré inefficace ou est contre-indiqué ou indisponible.

L'EFS recueille les données de suivi des patients et en fait l'analyse statistique. C'est à ce titre que l'EFS est invité à présenter, aujourd'hui, un point de suivi aux membres du CSP PSL-DS.

Au 31/03/2024, 3851 patients ont été inclus, 2565 l'ont été entre le 24/01/2022 et le 31/03/2024. Parmi ces 2565 patients, 36 ont été exclus car non-transfusés. Au final, les données de suivi de 746 patients (avec un suivi d'au moins 24 heures après la dernière transfusion) ont pu être analysées, en particulier leur évolution au regard du stade de gravité OMS. L'échelle OMS qui comporte 8 stades est détaillée en annexe du PUT.

En ce qui concerne le nombre de poches de PCC transfusées, on note en moyenne entre 3,79 et 3,94 poches par patient selon le mode d'estimation.

En ce qui concerne le titre moyen en anticorps anti-SARS-CoV-2 (BAU/mL), il est de 9976 BAU/mL pour les 2365 produits pour lesquels le titre est connu.

Les caractéristiques des 746 patients avec un suivi sont les suivantes :

- Un tiers de femmes et deux-tiers d'hommes.
- La majorité (58,6%) a au moins 70 ans, 44% ont entre 50 et 69 ans et très peu de patients ont moins de 40 ans (3,4%).
- Tous présentent au moins une comorbidité (72,7% hémopathies malignes et 18,9% maladies auto-immunes) et tous sont immunosupprimés. 20% des patients avaient reçu une greffe.
- Le variant en cause, identifié pour 43,4% des patients, est en majorité Omicron.

- Le statut vaccinal est renseigné pour 82,7% des patients : la majorité (62,2%) a reçu au moins 3 doses de vaccin, 8,4% ont reçu 1 ou 2 doses et 5,5% sont vaccinés sans information sur le nombre de doses. On note 6,6% de non-vaccinés.
- Le délai entre le début des symptômes et la première transfusion de PCC est inconnu dans 6,2% des cas, supérieur à 28 jours pour 40,3% des patients et inférieur à 28 jours pour 53,5% d'entre eux.

En ce qui concerne le suivi des résultats :

- L'analyse de la répartition des patients selon le stade de gravité OMS lors de la demande de PCC montre que le pourcentage de patients qui ne sont pas sous O<sub>2</sub> (stades de sévérité OMS 2 ou 3) est en moyenne de 26,2% sur la période considérée (du 24/01/2022 au 31/03/2024) mais fluctue au cours du temps entre 11,5 et 35%.  
47,7% sont au stade 4 (lunettes ou masque à O<sub>2</sub>), 21,3% au stade 5 (O<sub>2</sub> à haut débit) et 5,4% au stade 6 (intubation et ventilation mécanique).
- Le dernier stade OMS connu (au moins 24h après la dernière transfusion) est en majorité le stade 2 (24,7%). On observe respectivement 16,2% et 10,2% de stade 1 et de stade 0 ainsi que 13,8% de stade 3 (hospitalisés sans O<sub>2</sub>). Ce qui fait un total de 64,9% des patients qui ne nécessitent plus d'O<sub>2</sub>. Les patients sous O<sub>2</sub> sont en majorité (11,4%) au stade 4 suivi des stades 5 ou 6 (5,8%). On note 17% de décès.
- La répartition des patients classés en trois catégories selon l'évolution du stade de sévérité (amélioration, stabilité, dégradation) est la suivante : amélioration (au moins un stade de différence) pour 64,6%, stabilisation (même stade) pour 14,5% et dégradation (au moins un stade de différence) pour 20,9%.

Les facteurs liés à l'évolution du stade de sévérité sont : le sexe (amélioration plus importante chez les femmes), le type d'hémopathie maligne (amélioration plus importante pour les lymphomes par rapport aux leucémies chroniques et aux myélomes), un antécédent de greffe (amélioration plus importante chez les patients non greffés), le stade de sévérité OMS au moment de la demande (amélioration plus importante pour les patients hospitalisés sans intubation : stades 3 à 5 que pour les patients intubés : stades 6 et 7), le délai entre le début des symptômes et la première transfusion (amélioration plus importante lorsque le délai est supérieur à 28 jours) et la virémie (amélioration plus importante lorsque la virémie est négative au moment de l'administration).

Les facteurs n'impactant pas l'évolution du stade de sévérité sont : l'âge, le type de maladie auto-immune, le statut sérologique, le nombre de doses de vaccin, l'administration d'anticorps monoclonaux. Deux facteurs n'ont pas été analysés : l'immunosuppression (car presque tous les patients sont immunosupprimés) et le variant (car le variant lorsqu'il est identifié est Omicron dans plus de 99% des cas).

En ce qui concerne la tolérance des transfusions de PCC, on observe pour les 2529 patients transfusés durant la période concernée : 96 EIR renseignés dans la base du PUT (dont 3 patients avec 2 EIR) et 72 EIR déclarés dans e-FIT dont 69 EIR en commun.

Les 2529 patients ayant reçu 9965 produits au total, la fréquence estimée des EIR est comprise entre 722,5 et 993,5 pour 100 000 PCC transfusés.

En comparaison, il y a eu 201,8 EIR (toutes imputabilités confondues) pour 100 000 plasmas issus d'aphérèse transfusés en 2022.

En conclusion, l'analyse de l'évolution des patients avant/après transfusion de PCC met en évidence une certaine efficacité pour certains profils de patients avec toutefois deux limites majeures du PUT : la faible exhaustivité des données de suivi et l'absence de comparateur, d'où un faible niveau de preuve.

Depuis 2020, les critères de sélection des donneurs de PCC ont évolué en fonction du contexte sanitaire (mise à disposition des vaccins, arrêt du dépistage gratuit systématique, incidence décroissante de la COVID-19 et proportion plus importante de formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques,...). Depuis le 15 février 2024, les candidats au don de PCC doivent être vaccinés et avoir eu des symptômes évocateurs de la COVID-19 ou bien avoir été dépistés positifs depuis septembre 2023.

Depuis la commercialisation de tests sérologiques quantitatifs permettant d'obtenir un « titre » en Ac, le titre minimal en BAU/mL appliqué pour le screening des PCC a également évolué. Il est actuellement fixé à 7000 BAU/mL.

Selon l'EFS, ces dix dernières semaines, le nombre de demandes est inférieur à 10/semaine. Cependant, il y a eu jusqu'à 74 demandes par semaine en 2022.

L'EFS indique également que le stock de poches de PCC qui était au plus bas durant l'automne 2023 a été reconstitué.

Un des membres indique qu'il serait intéressant de connaître la proportion d'EIR imputables à la transfusion de PCC et de disposer d'une analyse plus fine de la typologie des EIR, vu le décalage important entre l'incidence des EIR observée pour le PCC et celle observée pour le plasma d'aphérèse classique.

A ce sujet, l'ANSM indique que pour le calcul de l'incidence des EIR, il ne faut pas retenir tous les EIR mais uniquement ceux imputables au PCC. Il peut être plus pertinent de se focaliser sur les imputabilités fortes (2 et 3) comme cela est fait dans le rapport annuel d'hémovigilance.

L'ANSM conseille de travailler uniquement sur les EIR déclarés dans e-FIT et qui ont une imputabilité 2 ou 3 car les EIR avec une imputabilité 1 semblent litigieux. La comparaison d'incidence des EIR peut être faite avec celle observée pour les plasmas d'aphérèse traités Intercept®.

La typologie des EIR est connue : allergie (le plus fréquent), TACO, TRALI, RFNH et quelques diagnostics non listés.

### **3. Dossiers thématiques hémovigilance des donneurs de sang**

#### **3.1 Avis sur des déclarations d'EIGD (Effets Indésirables Graves Donneurs) : analyse de 4 cas déclarés sur e-Fit**

#### **3.2 Bilan EIGD cardiaques (2010-2021)**

Un sous-groupe du CSP PSL-DS a été constitué lors de la précédente mandature afin de travailler sur la thématique des événements indésirables graves donneurs de type cardiaque (EIGDC) observés à l'occasion d'un don de sang total (DST) ou de composants sanguins par aphaérèse (DA) qui peuvent avoir des conséquences graves pour les donneurs mais restent des événements rares.

Un premier bilan de l'analyse des EIGD cardiaques déclarés entre 2010 et 2021 a été présenté lors de la séance du CSP du 17 mars 2022. Aujourd'hui, le travail est achevé et un article va être soumis à publication.

Les objectifs de cette étude descriptive rétrospective sont :

- Améliorer la description de ces événements en analysant les EIGDC déclarés à l'occasion d'un DST ou d'un DA, en France, sur une période de 12 ans.
- Rechercher des facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) susceptibles d'être identifiés lors du processus de sélection (entretien pré-don) des candidats au don, dans la perspective de réduire la fréquence des EIGDC.
- Sur le plan des pratiques de l'hémovigilance, vérifier l'applicabilité des critères diagnostiques et des critères complémentaires proposés pour les déclarations d'EIGDC, aux différents niveaux d'imputabilité existants.

Les FRCV considérés pour l'étude sont : l'âge et le sexe (H > 50 ans, F > 60ans), les antécédents familiaux CV, le tabagisme, le diabète, l'hypertension artérielle, une dyslipidémie, l'obésité ou le surpoids, un antécédent personnel de pathologie CV préexistant au don.

Les résultats de l'étude sont basés sur l'analyse de 75 EIGDC survenus dans un délai  $\leq 48$ h post-don : 58 accidents coronariens (AC) et 17 troubles du rythme (TR). A noter que les accidents coronariens sont liés en grande majorité à des lésions d'athérome.

Cette étude rétrospective apporte une connaissance plus complète des EIGDC susceptibles de compliquer les dons de sang et de composants sanguins.

Sa principale force provient de la base de données d'hémovigilance constituée depuis 2010 grâce à l'obligation réglementaire de déclaration des EIGD en France.

Pour chacune des deux entités nosologiques concernées, AC et TR, elle a permis de préciser les pathologies observées et les caractéristiques des donneurs concernés.

Compte tenu de la sévérité des EIGDC de type AC, une réflexion sur la possibilité de réduire leur incidence en précisant les critères de sélection des candidats au don concernant le risque CV est engagée.

Cela semble d'autant plus nécessaire que de nombreux pays ont relevé l'âge limite du don du sang, ouvrant le don à des donneurs plus âgés.

## 4. Dossiers Produits sanguins labiles

### Nom du dossier : Evaluation de phase 2 du concentré plaquettaire d'aphérèse (CPA) obtenu sur l'automate AMICORE

Numéro de dossier	DM 2022.005-C1
Demandeur	FRESENIUS
Direction concernée	DMM1
Expert	-

#### Présentation du dossier

L'automate AmiCORE est une nouvelle génération d'automate de collecte de plaquettes d'aphérèse (CPA) et de plasma pour fractionnement (PPF) destinée à remplacer l'actuel automate Amicus. Le principe de fonctionnement et la technique de séparation des constituants sanguins (double centrifugation) sont similaires sur les deux automates.

L'automate AmiCORE ainsi que le DMU R6R8889C sont marqués CE et déjà commercialisés dans plusieurs pays.

L'évaluation des résultats de la phase 1 effectuée sur 37 prélèvements a permis à l'ANSM de notifier un avis favorable pour un passage en phase 2 portant sur la tolérance du prélèvement par les donneurs, les alarmes machine et la conformité des CPA vis-à-vis des exigences réglementaires sur au moins 200 prélèvements collectés dans deux ETS. Aucune données supplémentaires n'étaient attendues pour le PPF.

L'ANSM détaille le protocole de l'évaluation de phase 2 ainsi que les données recueillies lors des 215 procédures de prélèvement. Ces données concernent les donneurs (pouls, P diastolique, P systolique en pré- et post-don, malaise vagal, Ca<sup>2+</sup> en préventif et en curatif) ainsi que les alarmes machine.

En ce qui concerne la qualité des CPA, l'ensemble des CPA collectées dans le cadre de cette évaluation de phase 2 est conforme en termes de volume ( $\geq 100$  mL), de concentration plaquettaire ( $\geq 600$  G/L) et de taux de plaquettes ( $\geq 2,5 \cdot 10^{11}$ /unité pour pouvoir entrer dans le procédé Intercept®). En revanche, en ce qui concerne le taux de leucocytes résiduels, bien que plus de 99% des CPA aient un taux conforme  $\leq 1,0 \cdot 10^6$ /unité, le Niveau de Qualité Observé global ne permet pas de répondre à l'exigence réglementaire qui est satisfaite si moins de 3% de la production est non-conforme.

L'ANSM décrit la modification du logiciel qui pilote l'AmiCORE (nouvelle version : v2.1L) proposée par Fresenius.

Cette modification nécessite d'effectuer à nouveau une phase 2 (avec la nouvelle version du logiciel) sur au moins 200 prélèvements répartis sur 2 sites. Cependant, l'évaluation devra se concentrer uniquement sur le contrôle cellulaire des PSL collectés car seuls les taux de plaquettes ainsi que les taux de leucocytes et de globules rouges résiduels sont susceptibles d'être impactés par la modification du logiciel envisagée.

#### Conclusions du CSP

### Questions posées :

- Est-ce que les données concernant le déroulement des 215 procédures de prélèvement (alarmes machine et tolérance des donneurs) permettent d'affirmer qu'a priori les prélèvements de CPA/Plasma effectués sur AmiCORE n'ont pas d'impact négatif sur la sécurité du donneur ?
- Si la proposition d'une évaluation complémentaire sur 200 prélèvements est validée par les membres du CSP, quels points sont à évaluer ? Les mêmes que ceux évalués dans ce dossier : tolérance donneurs, alarmes/anomalies machine, CPA (volume, concentration et taux plaquettes, leucocytes résiduels) ? Est-il nécessaire d'ajouter les leucocytes résiduels dans les plasmas ? Est-il nécessaire d'ajouter les globules rouges résiduels dans les CPA et les plasmas ?

### Votes

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

### Avis relatif à la question posée

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

### Conclusions

Les données de l'évaluation de phase 2 de l'AmiCORE concernant la tolérance des donneurs ainsi que les alarmes et les anomalies relevées lors de 215 procédures sont satisfaisantes et permettent d'affirmer qu'a priori les prélèvements de CPA/Plasma effectués sur AmiCORE n'ont pas d'impact négatif sur la sécurité du donneur.

Les données de l'évaluation de phase 2 de l'AmiCORE concernant la qualité des CPA sont satisfaisantes en termes de volume, de concentration plaquettaire et de taux de plaquettes. En revanche, le taux de leucocytes résiduels ne répond pas à l'exigence réglementaire qui est satisfaite si au moins 97% de la production est conforme (leucocytes < 1.10<sup>6</sup>/unité).

La modification de software proposée par Fresenius (nouvelle version de software v2.1L) devra faire l'objet d'une nouvelle phase d'évaluation sur 200 procédures réparties sur deux ETS. Toutefois, l'évaluation portera uniquement sur les PSL collectés :

- CPA : volume, concentration plaquettaire, contenu en plaquettes, leucocytes et globules rouges résiduels
- Plasma : volume, leucocytes et globules rouges résiduels.

### Références documentaires

Dossier industriel demandeur

## Nom du dossier : Changement des canules sur les lignes plasma et CGR du dispositif PQT4030

Numéro de dossier	<b>DAS 2024.002</b>
Demandeur	FRESENIUS
Direction concernée	DMM1
Expert	-

### Présentation du dossier

---

Il s'agit d'une demande d'avis scientifique concernant le remplacement de trois canules du dispositif (5 poches) de prélèvement de sang total PQT4030 : une canule sur la ligne plasma et deux canules sur la ligne CGR par une nouvelle canule bidirectionnelle (même matériau mais design modifié). Fresenius demande à l'ANSM un avis sur les données qualité à fournir afin d'implémenter le changement des trois canules sur le dispositif PQT4030.

## Conclusions du CSP

---

### Question posée :

- Est-ce qu'il s'agit d'une modification mineure pour laquelle des données qualité ne sont pas nécessaires ? Si ce n'est pas le cas, quel PSL doit être contrôlé (plasma et/ou CGR), sur quel effectif (15 ou 30) et sur quels paramètres ?

### Votes

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

### Avis relatif à la question posée

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

### Conclusions

La modification apportée au DMU PQT4030 peut être considérée comme mineure car elle n'impacte pas la qualité des PSL collectés, ni la sécurité du donneur. En conséquence, il n'est pas nécessaire de déposer un dossier spécifique relatif aux PSL préparés et conservés avec le dispositif ainsi modifié.

### Références documentaires

Dossier industriel demandeur