

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 4 mars 2024

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, 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 06/11/2023	Adoption
1.3	Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts	Information
2.	Dossiers thématiques hémovigilance des donneurs de sang	
2.1	Avis sur des déclarations d'EIGD (effets indésirables graves donneurs) : analyse de 4 cas déclarés sur e-Fit	Avis
3.	Dossiers Produits Sanguins Labiles	
3.1	DM 2023.014 : Dispositif de traitement Intercept® du plasma : 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
3.2	EC REMAP-CAP : Randomized, Embedded, Multifactorial, Adaptative Platform trial for Community-Acquired Pneumonia - modification substantielle MSA7 - AP-HP	Information
3.3	DM 2023.013 : Modification du procédé de préparation des CGR cryoconservés UA : augmentation de la concentration de glycérol de 33% à 40% (p/v) lors de l'étape de congélation - EFS	Avis
3.4	DM 2024.001 : Modification des exigences réglementaires auxquelles doivent répondre les mélanges de concentrés de granulocytes issus de sang total (MCGST) - ANSM/EFS	Avis
3.5	NxPSL 16.001-C3 : Extension de la durée maximale de conservation de 24 à 120 heures du PFCSe décongelé et conservé entre +2°C et +6°C / Complément de dossier n°3 - EFS	Avis
4.	Divers	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent Sur site	Présent Visio	Absent/ excusé
Membres				
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"/>
Sophie SOMME	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Richard TRAINEAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM				
Karim BOUDJEDIR	Evaluateur	<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	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chloé FREYCHE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muriel FROMAGE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Marine LENZOTTI	Evaluateur	<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	Evaluateur	<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	Evaluateur	<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

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 6 novembre 2023

Le CR de la séance du 6 novembre 2023 a été adressé par mail le 05/12/23, aux sept membres participants, sous format .word, pour commentaires et/ou corrections. Les corrections apportées par deux membres ont été prises en compte.

La version finale du CR sous format .pdf adressée à l'ensemble des membres du comité le 26/02/24 avec l'ordre du jour de la séance est adoptée à l'unanimité.

1.3 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 2023.013	Somme Sophie	EFS direct	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
	Traineau Richard	EFS direct	2	Récente (< 3 ans)	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
	Follea Gilles	EFS direct	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
	Bironneau Bernard	EFS indirect	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
DM 2024.001 * et NxPSL 16.001-C1 *	Somme Sophie	EFS direct	2	En cours	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>
	Traineau Richard	EFS direct	2	Récente (< 3 ans)	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>
	Follea Gilles	EFS direct	2	En cours	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>
	Bironneau Bernard	EFS indirect	2	En cours	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>

* Mme S. Somme et Mrs R. Traineau, G. Folléa, B. Bironneau n'ont pas quitté la réunion avant le passage de ces deux dossiers malgré l'existence d'un conflit d'intérêt potentiel du fait de leur emploi actuel ou passé à l'EFS ou d'un lien indirect avec l'EFS. En effet, il était nécessaire de recueillir leurs commentaires du fait de leur expertise pointue sur les deux dossiers. Ces quatre membres ont participé à la discussion mais pas au vote.

2. Dossiers thématiques hémovigilance des donneurs de sang

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

3. Dossiers Produits sanguins labiles

Nom du dossier : Dispositif de traitement Intercept® du plasma : modification de l'étiquetage, de la notice d'utilisation et de la fiche technique (TDS) dans le cadre de la certification MDR 2017/745

Numéro de dossier	DM 2023.014
Demandeur	CERUS
Direction concernée	DMM1
Expert	-

Présentation du dossier

Dans le cadre du marquage CE selon le nouveau règlement MDR 2017/745 du dispositif de traitement Intercept® pour le plasma, Cerus a procédé à des modifications sur les étiquettes ainsi que sur la notice d'utilisation et la fiche technique TDS (Technical Data Sheet).

A noter que l'objet de ce dossier est identique à celui du dossier DM 2023.004 qui concernait les dispositifs de traitement Intercept® des concentrés plaquetaires qui a été présenté, pour information, au CSP PSL-DS du 22 juin 2023.

L'ANSM présente les modifications apportées par Cerus 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 plasma a été ajoutée. Cette liste est extraite de la monographie Plasma du guide de l'EDQM, 21^{ème} édition, 2023.
- dans la partie « revendications relatives à l'inactivation des pathogènes » qui comporte trois tableaux (virus, bactéries, parasites) indiquant le facteur de réduction correspondant à 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 du plasma Intercept® », le paragraphe intitulé « ANSM Hemovigilance Program » a été étoffé.

L'ANSM partage avec les membres les réponses de Cerus suite aux commentaires de l'ANSM

Un avis spécifique a été demandé à l'équipe Sécurité virale de l'ANSM sur les modifications concernant la partie « revendications relatives à l'inactivation des pathogènes », en particulier la nouvelle méthode de calcul des facteurs de réduction => réponse en attente.

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	

Explication des votes

Avis majoritaires

Avis minoritaires

Conclusions

Références documentaires

Dossier industriel demandeur

Nom du dossier : Randomized, Embedded, Multifactorial, Adaptative Platform trial for Community-Acquired Pneumonia - modification substantielle MSA7 EC

Numéro de dossier	EC REMAP-CAP
Demandeur	AP-HP
Direction concernée	DMM1
Expert	-

Présentation du dossier

En préambule, l'ANSM fait un rappel sur l'utilisation du plasma de convalescents (PCC) dans le traitement de la COVID-19 en France. Actuellement, le PCC peut être utilisé :

- dans le cadre d'un PUT (actualisé en juillet 2022). Les indications de ce PUT sont restreintes aux patients hospitalisés pour le traitement des complications liées à la COVID-19, présentant un déficit profond de l'immunité humorale (immunosuppression du fait de leur maladie, et/ou due à un traitement immunosuppresseur). Chez ces patients, le PCC ne doit être utilisé que si tout autre traitement autorisé dans cette indication s'est avéré inefficace ou est contre-indiqué ou indisponible.

- dans le cadre d'un EC (COVIC-19) autorisé en France depuis fin 2022 - 1^{ère} inclusion : 15/03/23. Cet EC vise à évaluer le bénéfice du PCC administré précocement (début des symptômes ≤ 7 jours) chez des patients présentant une forme modérée de la maladie mais qui sont à risque d'évoluer vers une forme sévère qui nécessiterait une hospitalisation. Deux cohortes : cohorte 1 - personnes âgées ≥ 70 ans et plus jeunes avec comorbidités, non vaccinées / cohorte 2 - patients présentant un déficit immunitaire secondaire ou primitif.

La demande de modification substantielle de l'essai clinique REMAP-CAP déposée par l'APHP concerne entre autres, l'ajout du domaine « COVID-19 Immunoglobulin Therapy » qui comporte deux bras : administration de PCC de titre élevé (2 unités dans les 48H suivant la randomisation) ou pas d'administration de PCC (pas de placebo).

Dans ce domaine, il est possible d'inclure en plus des patients COVID-19 à un stade sévère de la maladie, des patients COVID-19 à un stade de gravité modérée hospitalisés dans des services hors réanimation. D'où l'ajout de 7 nouveaux centres investigateurs (services de maladies infectieuses) en plus des 26 services de réanimation déjà autorisés pour les autres domaines de cet essai clinique.

Les critères d'inclusion spécifiques du domaine sont les suivants : infection par le SARS-CoV-2 confirmée par des tests microbiologiques et le patient présente une immunodéficience sous-jacente ou a reçu un traitement immunosuppresseur récent.

On distingue deux « sous-groupes » de patients : avec ou sans traitement antérieur par un anticorps monoclonal.

Stratum	Pandemic infection suspected or proven (PISOP)					
Core protocol documents	REMAP-CAP Core Protocol + Pandemic Appendix, or REMAP-COVID Core Protocol					
Illness Severity State	Moderate State			Severe State		
Domain-specific stratum	Non-Immune Suppressed stratum	Immune Suppressed stratum		Non-Immune Suppressed stratum	Immune Suppressed stratum	
Domain-specific stratum	N/A	No Prior Monoclonal Antibody stratum	Prior Monoclonal Antibody stratum	N/A	No Prior Monoclonal Antibody stratum	Prior Monoclonal Antibody stratum
Interventions available in this Domain + State	Not available	No immunoglobulin High titer plasma	No immunoglobulin High titer plasma	Not available	No immunoglobulin High titer plasma	No immunoglobulin High titer plasma
Interventions submitted for approval at this site	Not available	<input type="checkbox"/> No immunoglobulin <input type="checkbox"/> High titer plasma		Not available	<input type="checkbox"/> No immunoglobulin <input type="checkbox"/> High titer plasma	
Domain offered at this site in these locations	N/A	<input type="checkbox"/> ICU <input type="checkbox"/> Ward	<input type="checkbox"/> ICU <input type="checkbox"/> Ward	<input type="checkbox"/> ICU <input type="checkbox"/> Ward	<input type="checkbox"/> ICU <input type="checkbox"/> Ward	N/A

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 AP-HP demandeur

Nom du dossier : Modification du procédé de préparation des CGR cryoconservés UA : augmentation de la concentration de glycérol de 33% à 40% lors de l'étape de congélation

Numéro de dossier	DM 2023.013
Demandeur	EFS
Direction concernée	DMM1
Expert	-

Présentation du dossier

L'EFS propose une modification du procédé de préparation des CGR congelés. Actuellement, la concentration finale de glycérol dans le CGR glycérolé est de 33% (p/v) et l'EFS souhaite passer à 40% (p/v) afin de se conformer aux pratiques internationales et d'augmenter le rendement en hémoglobine à décongélation.

A noter que la congélation ne concerne que très peu de CGR (555 en 2023) et s'applique dans la majorité des cas aux CGR de groupes sanguins rares.

Le dossier déposé à l'appui de la demande documente la qualité de 30 CGR congelés (40% glycérol) en moyenne 8 jours après le prélèvement de sang total, puis décongelés et conservés à 4°C pendant 10 jours.

Les CGR décongelés doivent être conformes aux exigences réglementaires qui figurent dans la « Liste et Caractéristiques des PSL ».

A noter que le délai maximal autorisé entre la décongélation et l'utilisation du CGR décongelé conservé à 4°C est actuellement de 7 jours quand la décongélation est réalisée à l'aide d'un système automatisé validé pour assurer une préparation en système clos (ACP 215 Haemonetics).

L'ANSM décrit le protocole de l'étude menée par l'EFS sur 30 CGR et détaille les résultats obtenus sur les CGR à décongélation : 100% des unités sont conformes aux exigences réglementaires pour l'hémoglobine (≥ 30 g/U), l'hématocrite (40%-80%) et le glycérol résiduel (≤ 1 g/U).

A noter que le rendement moyen en hémoglobine est de 81%, nettement supérieur au rendement moyen relevé sur les CQI de l'EFS pour l'année 2022 (64%).

L'EFS a également suivi la qualité des CGR décongelés et stockés à 4°C jusqu'à J10 : l'hémoglobine et l'hématocrite restent stables pendant la conservation. En revanche, l'hémolyse augmente avec respectivement 13% et 23% de résultats non conformes ($> 1,2\%$) à J6 et à J7. Le K^+ , marqueur de la lyse globulaire augmente également, mais sa concentration à J10 reste inférieure à celle d'un CGR classique à péremption. Enfin, la concentration en ATP diminue (71% de la concentration initiale à J7). Les résultats obtenus pour les paramètres qualité suivis dans ce dossier permettent de valider que l'augmentation du taux de glycérol à 40% (p/v) permet d'obtenir des CGR décongelés conformes et ce jusqu'à 6 jours de conservation à 4°C.

En ce qui concerne les résultats des CQI obtenus en 2022 sur les CGR décongelés, les taux de non-conformité élevés observés pour l'hémoglobine, l'hématocrite et l'hémolyse ainsi que l'hétérogénéité des résultats (écart-types élevés) indiquent la nécessité d'une procédure nationale standardisée.

Les membres du CSP proposent de limiter le délai entre le prélèvement de sang total et la congélation du CGR à 14 jours avec une dérogation possible au-delà de 14 jours si CGR très rare.

Conclusions du CSP

Questions posées :

- L'ensemble des données fournies permettent-elles d'autoriser la congélation/décongélation des CGR de phénotype rare ou non, en circuit clos sur le système automatisé ACP 125 Haemonetics, avec une glycérolisation pré-congélation des CGR à 40% de glycérol (p/v) et un délai maximal de conservation à $4^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ du CGR décongelé fixé à 6 jours ?
- Est-ce qu'un délai maximum entre le prélèvement et la congélation doit être instauré ? Si oui, lequel ?

Votes

Nombre de votants	4
Nombre d'avis favorables	4
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Avis favorable

Les données fournies dans le dossier d'évaluation ainsi que les réponses de l'EFS aux questions de l'ANSM sont satisfaisantes et permettent de donner un avis favorable à la congélation/décongélation des CGR de phénotype rare ou non, en circuit clos sur le système automatisé ACP 125 Haemonetics, avec une glycérolisation pré-congélation des CGR à 40% (p/v) de glycérol à la place de 33% (p/v) et un délai maximal de conservation à 4°C±2°C du CGR décongelé fixé à 6 jours au lieu de 7 jours.

De plus, un délai maximum entre le prélèvement de sang total et la congélation du CGR est instauré. Il est de 14 jours avec la possibilité de déroger selon le bénéfice/risque et la rareté du sang.

Références documentaires

Dossier EFS demandeur

Nom du dossier : Modification des exigences réglementaires auxquelles doivent répondre les mélanges de concentrés de granulocytes issus de sang total (MCGST)

Numéro de dossier	DM 2024.001
Demandeur	EFS/ANSM
Direction concernée	DMM1
Expert	-

Présentation du dossier

En préambule, l'ANSM fait un rappel sur l'historique des MCGST.

- Le MCGST est un nouveau PSL autorisé par l'ANSM en 2018, inscrit sur la « Liste et caractéristiques des PSL » depuis 2019 et dont la production a débuté à l'EFS en 2020, en remplacement des concentrés de granulocytes d'aphérèse (CGA). On distingue les MCGST₁₀ et les MCGST₂₀ préparés respectivement à partir de 10 ou 20 couches leucoplaquettaires.

- La transformation « désérythrocytation » à l'aide d'un procédé de sédimentation en plasmion hépariné a été autorisée en 2021, sur la base des résultats obtenus à partir de 14 MCGST préparés sur le plateau de thérapie cellulaire du site de Décines (EFS Auvergne Rhône-Alpes) pour un patient présentant un anti-Jka.

De plus, l'EFS a proposé une nouvelle méthode de préparation des MCGST également basée sur l'utilisation du plasmion. Le protocole de l'étude permettant l'évaluation de ce nouveau mode de préparation sur 30 MCGST₁₀ a été soumis à l'ANSM qui l'a approuvé fin 2021. Cependant, à ce jour, aucun dossier avec les résultats de cette étude n'a été déposé à l'ANSM.

A noter que l'EFS a déposé en parallèle une demande d'autorisation d'utilisation d'un dispositif de filtration stérilisante (BBraun) pour la préparation extemporanée de la solution de plasmion hépariné afin de suppléer à l'absence de hotte à flux laminaire dans les plateaux de préparation des PSL.

L'ANSM fait également un bref rappel d'une part, sur le procédé de préparation des MCGST tel qu'il est décrit dans le dossier de demande d'autorisation déposé en 2018 et d'autre part, sur les exigences réglementaires appliquées à ces produits dont 100% de la production est contrôlée.

L'EFS propose de revoir à la baisse l'exigence de 100% de produits conformes tout en conservant les seuils actuellement fixés pour les granulocytes ($\geq 2,0 \cdot 10^{10}/U$ pour les MCGST₂₀ et $\geq 1,0 \cdot 10^{10}/U$ pour les MCGST₁₀) et pour l'hématocrite ($\leq 25\%$).

En effet, il est nécessaire d'instaurer des exigences plus réalistes, plutôt que de garder des exigences trop élevées conduisant à des taux trop importants de non conformités.

Les résultats des contrôles de qualité internes réalisés par l'EFS en 2023 permettent de calculer un seuil tenant compte de la proportion d'unités non conformes observées sur chaque paramètre réglementaire.

Ainsi, les seuils de non-conformité qui pourraient s'appliquer à la fois aux MCGST₁₀ et aux MCGST₂₀ sont les suivants :

- l'exigence concernant la quantité de granulocytes (granulocytes $\geq 2,0 \cdot 10^{10}/U$ pour les MCGST₂₀ et $\geq 1,0 \cdot 10^{10}/U$ pour les MCGST₁₀) est considérée comme satisfaite lorsque 75 % ou plus des produits testés sont conformes.

- l'exigence concernant l'hématocrite (hématocrite $\leq 25\%$ pour MCGST₂₀ et pour MCGST₁₀) est considérée comme satisfaite lorsque 80 % ou plus des produits testés sont conformes.

L'ANSM informe les membres du CSP qu'au Royaume-Uni où seuls des MCGST₁₀ sont produits, sur trois sites de production et en plus grande quantité qu'en France (1874 en 2023 vs 58 MCGST₁₀ et 112 MCGST₂₀), l'exigence réglementaire ne porte que sur la quantité de granulocytes (pas sur l'hématocrite). Le seuil de granulocytes est fixé à $0,5 \cdot 10^{10}/U$, soit moitié moins qu'en France ($1,0 \cdot 10^{10}/U$) et l'exigence est considérée comme satisfaite lorsqu'au moins 95% de la production mensuelle est supérieure au seuil. Par ailleurs, les anglais ont fixé un taux de granulocytes minimal de $0,38 \cdot 10^{10}$ en deçà duquel le procédé de production doit être revu par le site concerné.

Les membres du CSP sont favorables à la mise en place, comme au Royaume-Uni, d'un seuil minimal en granulocytes par MCGST (par exemple $1,4 \cdot 10^{10}/U$ pour les MCGST₂₀ et $0,7 \cdot 10^{10}/U$ pour les MCGST₁₀). Il ne s'agit pas d'un seuil minimal permettant de délivrer ou non le MCGST, mais une dose minimale permettant de valider ou non la filière de production.

En ce qui concerne la quantité de plaquettes présente dans les MCGST, l'ANSM indique que les ajustements effectués par les sites de production lors de la première étape du procédé (centrifugation et séparation) ont permis d'augmenter le rendement en granulocytes mais ont également conduit en parallèle à une augmentation significative de la quantité de plaquettes.

Au vu des données fournies par l'EFS, il apparaît que les résultats sont site-dépendants et que deux des sites de préparation produisent des MCGST₂₀ avec des taux de plaquettes plus élevés.

Conclusions du CSP

Questions posées :

- Est-il nécessaire de réviser les exigences réglementaires concernant la quantité de granulocytes ?
- Si oui, la proposition de l'EFS concernant ces deux paramètres est-elle satisfaisante ?
- Faut-il fixé un seuil minimal de granulocytes par unité ?
- En ce qui concerne la quantité de plaquettes (paramètre pour lequel il n'y a pas actuellement d'exigence réglementaire), faut-il fixé un seuil maximal au-delà duquel le MCGST ne peut pas être délivré si le patient n'est pas thrombopénique ?

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

En ce qui concerne les exigences réglementaires applicables aux MCGST :

- Avis favorable à la révision des exigences réglementaires portant sur le contenu en granulocytes et sur l'hématocrite.
- MCGST (100% des produits préparés sont contrôlés) :
Quantité de granulocytes par unité $\geq 2.10^{10}$. L'exigence est considérée comme satisfaite lorsque 75 % ou plus des produits testés sont conformes.
Hématocrite $\leq 25\%$. L'exigence est considérée comme satisfaite lorsque 80 % ou plus des produits testés sont conformes.
- MCGST pédiatrique (100% des produits préparés sont contrôlés) :
Quantité de granulocytes par unité $\geq 1.10^{10}$. L'exigence est considérée comme satisfaite lorsque 75 % ou plus des produits testés sont conformes.
Hématocrite $\leq 25\%$. L'exigence est considérée comme satisfaite lorsque 80 % ou plus des produits testés sont conformes.
- Mise en place d'un seuil minimal pour la quantité de granulocytes par unité en deçà duquel le procédé de préparation de l'ETS concerné doit être revu.
- Pour le MCGST, le seuil est fixé à $1,5.10^{10}/U$.
- Pour le MCGST pédiatrique, le seuil est fixé à $0,7.10^{10}/U$.

En ce qui concerne les dépassements du délai de péremption :

Un allongement de la durée de conservation autorisée, actuellement fixée à 48H, n'est pas envisageable car d'une part, on ne modifie pas une norme pour qu'elle réponde à une situation exceptionnelle et d'autre part, le délai de 48H approuvé en France va déjà au-delà de celui recommandé par l'EDQM fixé à 24H. Par conséquent, les éventuels cas ponctuels de dépassement des 48H devront être gérés par l'EFS dans son processus de dérogation et tracés.

En ce qui concerne le contenu en plaquettes des MCGST :

Au vu des données fournies par l'EFS, il apparaît que les résultats sont site-dépendants. L'EFS doit revoir le mode de préparation des MCGST sur les deux sites présentant les contenus en plaquettes les plus élevés.

En ce qui concerne la qualité globale des MCGST délivrés :

Il est nécessaire de fournir au prescripteur de façon formelle pour chaque MCGST, le résultat des trois paramètres suivants : quantité de granulocytes, quantité de plaquettes et hématocrite.

Références documentaires

Dossier EFS demandeur

Nom du dossier : Extension de la durée maximale de conservation de 24 à 120 heures du PFCSe décongelé et conservé entre +2°C et +6°C / Complément de dossier n°3

Numéro de dossier	NxPSL 16.001-C3
Demandeur	EFS
Direction concernée	DMM1
Expert	-

Présentation du dossier

En préambule, l'ANSM fait un rappel sur l'historique de ce dossier appelé « plasma 5 jours » ou encore « plasma pré-décongelé 5 jours » qui a débuté en 2016.

L'ANSM rappelle également les exigences réglementaires applicables aux plasmas sécurisés par quarantaine ou par traitement Intercept® qui ont le statut de PSL ou au plasma sécurisé par solvant-détergent qui a le statut de médicament (OctaplasLG commercialisé par Octapharma) et fournit quelques données sur la qualité de ces plasmas lorsqu'ils sont décongelés et conservés 120 heures à 4°C.

Actuellement, le plasma sécurisé par quarantaine (PFCSe) doit être utilisé immédiatement et au plus tard dans les 24 heures après décongélation s'il est conservé à une température comprise entre +2°C et +6°C.

L'EFS souhaiterait pouvoir disposer d'un stock limité de quelques unités de PFCSe pré-décongelées d'emblée étiquetées avec une péremption à 5 jours qui pourraient être conservées à 4°C jusqu'à 5 jours, afin de pouvoir délivrer plus rapidement le plasma dans un contexte d'urgence vitale immédiate (UVI) ou d'urgence vitale (UV).

En effet, actuellement, le délai entre la prescription de PFC et la transfusion, en partie lié au temps nécessaire à la décongélation du plasma, peut être long (40 à 90mn) et représenter potentiellement une perte de chance pour les patients.

Or, le plasma préalablement décongelé et conservé jusqu'à 5 jours à 4°C constitue une source de plasma immédiatement disponible. Ceci constitue un intérêt clinique important qui compense le fait que la teneur du plasma décongelé conservé 5 jours soit plus faible en certains facteurs de coagulation par rapport à celle du plasma fraîchement décongelé.

D'un point de vue opérationnel, l'EFS prévoit de réserver le plasma pré-décongelé aux sites transfusionnels et aux dépôts de délivrance qui sont amenés à délivrer du plasma pour la prise en charge des hémorragies graves ou potentiellement graves. Ces sites détiendront en permanence un stock tournant de plasma décongelé. Les unités délivrées seront renouvelées dès leur délivrance.

Par conséquent, les sites transfusionnels de l'EFS disposeront de deux méthodes informatiques de décongélation aboutissant au même code produit mais avec des délais de péremption différents : soit le PFCSe est décongelé et étiqueté avec une péremption à 24H comme c'est le cas actuellement, soit il est étiqueté avec une péremption à 120H pour constituer le stock de plasmas pré-décongelés.

A noter que conservé à 4°C jusqu'à 24 heures post-décongélation, le plasma pré-décongelé pourra être délivré et utilisé dans toutes les indications thérapeutiques du plasma.

En revanche, au-delà de 24 heures et jusqu'à 120 heures, le plasma pré-décongelé ne pourra être utilisé dans les seules situations de prise en charge des UVI et UV (en particulier les patients en choc hémorragique ou à risque de transfusion massive).

Selon l'EFS, le mode de délivrance en UV et UVI est déjà tracé dans le logiciel médico-technique (LMT) de l'EFS. Une surveillance informatique du stock de plasma qui a dépassé 24H après décongélation sera mise en place pour identifier les produits qui seront à délivrer en UV et UVI.

Pour les sites transfusionnels de l'EFS, une alerte informatique sera prévue, au moment de délivrer le plasma, pour alerter le personnel de délivrance sur le fait que le plasma est décongelé depuis plus de 24H. Cette modalité de fonctionnement spécifique sera cadrée par un référentiel interne de l'EFS.

De plus, l'EFS propose qu'un suivi du respect de la restriction d'utilisation aux UVI/UV soit effectué grâce à la mise en place d'un indicateur mensuel des délivrances de plasmas décongelés depuis plus de 24H (% des délivrances en UVI ou UV).

Plusieurs membres du CSP s'interrogent sur le fait que les deux plasmas avec des délais de péremption différents (24H ou 120H) puissent avoir le même code produit.

L'ANSM explique qu'il y a énormément de codes produit et qu'il n'est pas raisonnable de les dédoubler à chaque fois qu'une méthode de préparation ou une durée de conservation est modifiée sinon on risque d'arriver à saturation. Par exemple, pour les CGR irradiés, il n'y a pas deux codes produits selon que l'irradiation est précoce ou tardive. Par ailleurs, il existe une traçabilité interne à l'EFS (date/heure de décongélation, date/heure de délivrance et lien avec l'indication transfusionnelle) qui va au-delà de la codification.

Les membres du CSP souhaiteraient que le système informatique de l'EFS soit paramétré de façon à bloquer la délivrance des unités conservées depuis plus de 24 heures en dehors d'une UVI/UV. De plus, les membres attirent l'attention de l'ANSM sur le problème posé par les systèmes informatiques des dépôts qui ne sont pas reliés au LMT de l'EFS. Par conséquent, il est nécessaire qu'un paramétrage des systèmes informatiques des dépôts équivalent à celui du LMT de l'EFS soit effectué afin que ceux-ci puissent également sécuriser la délivrance et instaurer un suivi de la conformité des délivrances (plasma décongelé depuis plus de 24H réservé aux seules UVI/UV).

Le dernier point soulevé par l'ANSM est la modification qui devra être effectuée dans la « Liste et caractéristiques des PSL », au IV.- Plasma frais congelé sécurisé pour ce qui concerne les dispositions particulières de conservation après transformation / Décongélation. L'ANSM proposera ultérieurement aux membres du CSP une nouvelle formulation pour remplacer le libellé actuel : « *le plasma frais congelé sécurisé par quarantaine doit être utilisé immédiatement et au plus tard dans les 24 heures après décongélation si conservé à une température comprise entre +2°C et +6°C.* »

Conclusions du CSP

Questions posées :

- Est-ce que les membres du CSP sont d'accord avec la proposition suivante : au-delà de 24 heures et jusqu'à 120 heures de conservation à 4°C, restriction d'usage du plasma « pré-décongelé » à la seule indication de prise en charge de l'UVI (« *patient en choc hémorragique ou à risque de transfusion massive* ») (SFAR 2020 –Indications de transfusion du PLYO) ?
- Est-ce que les membres du CSP sont d'accord avec les modalités opérationnelles proposées par l'EFS ?

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 à la décongélation du plasma frais congelé sécurisé par quarantaine (PFCSe) et à sa conservation à une température comprise entre + 2° C et + 6° C jusqu'à 120 heures après décongélation. Au-delà de 24 heures post-décongélation, l'utilisation de ce plasma « pré-décongelé » doit être réservée à la prise en charge des urgences vitales (UV) et des urgences vitales immédiates (UVI).

Les unités de plasma « pré-décongelé » d'emblée étiquetées avec une péremption à 5 jours pourront être conservés en quantité limitée dans les sites transfusionnels et les dépôts de sang hospitaliers, à condition que leurs systèmes informatiques soient paramétrés de façon à bloquer la délivrance des unités conservées depuis plus de 24 heures en dehors d'une UV ou UVI.

Références documentaires

Dossier EFS demandeur