

**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 6 décembre 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 22/04/2024	Adoption
1.3	Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts	Information
<b>2.</b>	<b>Règlement (UE) 2024/1938 du Parlement européen et du Conseil du 13 juin 2024 concernant les normes de qualité et de sécurité des substances d'origine humaine destinées à une application humaine et abrogeant les directives 2002/98/CE et 2004/23/CE (« Règlement SoHO »)</b>	Information
<b>3.</b>	<b>Guideline GAPP (Facilitating the Authorisation of Preparation Process for blood, tissue and cells) et Joint Action GAPP-PRO</b>	Information
<b>4.</b>	<b>Dossiers thématiques hémovigilance des donneurs de sang</b>	
4.1	Avis sur des déclarations d'EIGD (effets indésirables graves donneurs) : analyse de 4 cas déclarés sur e-Fit	Avis
4.2	Premier bilan de la mise en œuvre au CTSA du dosage de la ferritinémie chez les donneurs à risque de carence martiale (CTSA)	Information
<b>5.</b>	<b>Dossiers Produits Sanguins Labiles</b>	
5.1	<b>DAS 2024.002</b> : Dossier d'évaluation de phase 1 en vue d'une autorisation de la collecte du PPF sur une nouvelle machine de plasmaphérèse - <b>EFS</b>	Information
5.2	<b>DAS 2024.004</b> : Dossier d'évaluation en vue d'une autorisation de la solution additive de conservation AS-3 - <b>TERUMO BCT</b>	Avis

5.3	<b>DM 2024.006</b> : Modifications du kit d'aphérèse plasma R6R2285C utilisé sur les séparateurs Auto-C et Aurora. Nouvelle référence 7R2281C - <b>FRESENIUS KABI</b>	Avis
5.4	<b>DAS 2024.006</b> : Dossier d'évaluation en vue d'une extension de la durée de conservation du plasma lyophilisé de 2 à 3 ans - <b>CTSA</b>	Avis
5.5	<b>DAS 2024.005</b> : Modification de la Liste et caractéristiques des PSL - Introduction du « CPA-IA déplasmatisé pédiatrique » et exigences associées - <b>EFS</b>	Avis
6.	<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"/>
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 TRAINÉAU	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"/>
Marianne DELVILLE	Cheffe de pôle 3 DMM1	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène DUVIGNAC	Cheffe 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muriel FROMAGE	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lilas LAMBERT	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"/>
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	Cheffe 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

Depuis la dernière séance, Mme Asso-Bonnet, membre du CSP a démissionné.

Présentation des nouveaux arrivants :

- Marianne Delville, nouvelle cheffe du pôle 3 de la DMM1 en remplacement de Caroline Matko,
- Lilas Lambert, évaluatrice clinique dans le pôle 3.

### 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 22/04/24 a été adressé par mail le 29/05/24, aux dix membres participants pour commentaires et/ou corrections.

La version finale du CR adressée à l'ensemble des membres du comité le 27/11/2024 est adoptée à l'unanimité en séance.

### 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
<b>DAS 2024.005</b>	Somme Sophie	EFS direct	2	En cours	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"/>
<b>DAS 2024.002 *</b>	Somme Sophie	EFS direct	2	En cours	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"/>
<b>DAS 2024.006</b>	Chueca Marine	CTSA direct	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
	Javaudin Olivier	CTSA direct	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

\* Mme S. Somme, Mrs R. G. Folléa et B. Bironneau n'ont pas quitté la réunion avant le passage de ce dossier qui est présenté pour information (absence de vote)

## 2. Règlement SoHO

---

Afin de renforcer les normes de qualité et de sécurité des substances d'origine humaine (SoHO) destinées à une application humaine, un nouveau règlement publié au Journal officiel de l'Union européenne du 17/07/2024 entrera en application dans tous les États membres de l'Union européenne à partir du 07/08/2027.

Ce règlement qui renforce le cadre juridique existant remplace la Directive 2002/98/CE relative au sang, et la Directive 2004/23/CE relative aux tissus et aux cellules qui étaient devenues obsolètes.

De plus, le champ d'application du règlement est élargi : sang, tissus, cellules, microbiote intestinal et lait maternel.

✓ Surveillance de toutes les activités SoHO ayant un impact direct sur la sécurité, la qualité et l'efficacité des SoHO : don (enregistrement des donneurs, entretien pré-don, qualification biologique des dons), collecte, transformation, contrôle qualité, stockage, libération, distribution, importation, exportation, enregistrement des résultats chez le receveur.

Cette surveillance est renforcée grâce à :

- l'enregistrement de toutes les entités SoHO (organisme effectuant une ou plusieurs activités SoHO), y compris les établissements de santé notamment pour l'administration des SoHO aux patients ;
- la délivrance d'une autorisation aux établissements SoHO (entités qui effectuent au moins les activités de préparation et de conservation, ou de libération ou d'importation ou d'exportation de SoHO ;
- une évaluation et une autorisation des préparations à base de SoHO, proportionnées aux risques qu'elles comportent (autorisation valable dans toute l'UE).

✓ Développement des échanges entre États membres et de l'expertise européenne grâce à :

- l'appui des organismes techniques existants, notamment le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé (EDQM) pour tenir à jour les lignes directrices techniques ;
- de nouvelles mesures de soutien à la continuité de l'approvisionnement qui aideront les États membres à prendre des mesures lorsque l'approvisionnement en SoHO critiques est menacé ;
- la mise en place d'un comité de coordination SoHO (SCB), composé de représentants des États membres (2 par EM), qui assistera les États dans la mise en œuvre du nouveau règlement et donnera des avis, lorsqu'il sera sollicité, sur le statut réglementaire d'une substance, d'un produit ou d'une activité en lien avec le règlement ;
- la mise en place d'une plateforme SoHO numérique de l'UE afin de recueillir les informations, et les rapports portant sur la vigilance relative aux SoHO et accroître ainsi la visibilité en matière de SoHO, auprès des citoyens de l'Union européenne.

## 3. Méthodologie GAPP et joint action GAPP-PRO

---

La Joint Action GAPP (GAPP : Facilitating the Authorisation of Preparation Process for blood, tissues and cells) projet européen dans le domaine des SoHO, co-financé par la Commission européenne s'est achevée début 2022.

Elle avait pour objectif de mettre en place une procédure européenne standardisée pour l'évaluation de la qualité et de la sécurité des SoHOs, notamment du sang et des composants sanguins et a conduit à un guide « Good practice guideline to autorisation on preparation processes in blood, tissues and cells establishments » qui détaille, entre autres, les étapes de constitution du dossier (Preparation Process Dossier - PPD) à soumettre à l'autorité compétente.

Le contenu du PPD varie selon le niveau de risque associé au procédé de préparation (négligeable, faible, modéré, élevé). Le score de risque final est calculé à l'aide de l'algorithme EUROGTP II, outil d'évaluation interactif disponible en ligne

La Joint Action GAPP-PRO (Piloting GAPP model approach for assessing and authorizing novel substances of human origin preparation PROCesses) qui a débuté le 15/02/2024 est la suite de la JA GAPP.

L'objectif de GAPP-PRO est de tester et perfectionner le guide GAPP et ses annexes techniques via les actions suivantes :

- Piloter les procédures d'autorisation pour différentes SoHOs
- Evaluer la capacité d'implémenter le modèle GAPP dans les différents Etats Membres, en particulier pour une évaluation commune des niveaux de risques
- Tester la méthodologie dans la perspective d'une évaluation mutualisée entre les Etats Membres
- Tester la faisabilité de réaliser des évaluations conjointes, en prévoyant également des interactions avec les domaines des dispositifs médicaux ou pharmaceutiques
- Mettre à jour l'outil d'évaluation des niveaux de risques EuroGTPII (méthodologie d'évaluation de la nouveauté - par exemple nouveau PSL ou modification de préparation d'un PSL déjà autorisé - et du niveau du risque associé à la nouveauté) et l'étendre à toutes les SoHOs à l'exception des organes.

Pour rappel, le principe de l'évaluation de nouvelles SoHOs et/ou des modifications substantielles des SoHOs existantes est inscrit dans le nouveau règlement SoHO.

## 4. Dossiers thématiques hémovigilance des donneurs de sang

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

### 4.2 Premier bilan de la mise en œuvre au CTSA du dosage de la ferritinémie chez les donneurs à risque de carence martiale

Le bilan présenté par le CTSA concerne la période du 01/04/2021 au 31/12/2023.

Au CTSA, trois groupes de donneurs de sang identifiés à risque de carence martiale sont concernés par le dosage de la ferritine :

- Homme et femme : nouveaux donneurs ou ferritinémie < 26 ng/mL au don N-1
- Femme : dernier don moins de 12 mois ou hémoglobine < 13,7g/dL au don N-1
- Homme : 2 dons au cours des 12 derniers mois et VGM < 88 fl au don N-1

Un courrier est adressé aux donneurs dépistés carencés (ferritine < 26 ng/mL) : consultation avec le médecin traitant conseillée et contre-indication au don de 6 mois (retour avant 6 mois possible si présentation d'un résultat LBM avec ferritine > 26 ng/mL).

Au retour au don, une hémoglobine pré-don (Hemocue) et un dosage de la ferritine sont réalisés.

Remarque : La ferritinémie effectuée systématiquement sur tous les dons pendant 2 mois début 2021 a montré une prévalence de la carence martiale plus faible que celle observée lors de l'étude Ferridon réalisée au CTSA en 2019 (10% vs 27%).

Entre le 01/04/2021 et le 31/12/2023 : 31 217 dosages de la ferritine ont été effectués et une carence martiale (< 26 ng/mL) a été détectée dans 10,8% des cas.

En ce qui concerne les pourcentages de donneurs carencés en fonction du sexe, ils varient entre 2 et 3% chez les hommes et entre 8 et 9% chez les femmes selon l'année considérée (2021 ou 2022 ou 2023), tandis que l'évolution sur 3 ans, selon le statut du donneur (connu ou nouveau) montre une baisse chez les donneurs connus (7% en 2021 et 5% en 2023) et une hausse chez les nouveaux donneurs (4% en 2021 et 5% en 2023). Toutefois, ces différences ne sont pas significatives.

Plusieurs points sont évoqués :

- La baisse de la carence martiale observée entre 2021 et 2023 chez les donneurs connus reste à confirmer. Est-ce qu'elle est due aux mesures mises en place ?
- Nécessité d'affiner la population à risque en fonction de l'âge et du sexe ?
- La supplémentation en fer par le biais d'un complément alimentaire qui était prévue dans le projet initial du CTSA n'a finalement pas été mise en place, faute de moyens.
- La durée d'ajournement de 6 mois doit-elle être adaptée ? L'absence de données statistiques sur la ferritine au retour au don ne permet pas de savoir si l'ajournement de 6 mois est suffisant.

L'ANSM insiste sur l'importance de disposer de données concernant l'évolution de la ferritine au retour au don. Ces données devront être fournies en 2025 par le CTSA et par l'EFS. En effet, on ne sait pas si les mesures mises en place permettent d'atteindre l'objectif de ce dépistage qui est de ne pas prélever

des donneurs carencés. Il est nécessaire de vérifier que le donneur dépisté carencé ne l'est plus avant de le prélever à nouveau.

- Absence d'information sur la prise en charge médicale (ou pas) du donneur dépisté carencé en Fer après réception du courrier d'information du CTSA.

## 5. Dossiers Produits sanguins labiles

### Nom du dossier : Dossier d'évaluation de phase 1 en vue d'une autorisation de la collecte du PPF sur une nouvelle machine de plasmaphérèse

Numéro de dossier	DAS 2024.002
Demandeur	EFS
Direction concernée	DMM1
Expert	-

### Présentation du dossier

Dans la perspective de l'évaluation de nouvelles machines de plasmaphérèse et du dépôt de dossiers auprès de l'ANSM, l'EFS souhaite avoir un avis sur le type de dossier à déposer sachant qu'il s'agirait de limiter l'orientation du plasma prélevé avec ces machines au fractionnement uniquement.

En préambule, l'ANSM précise qu'avant de débiter toute évaluation, l'EFS devra s'assurer que la machine/DMU dispose d'un marquage CE MDR ou selon la directive 93/42/CEE accompagné dans ce cas d'un courrier de l'organisme notifié attestant de l'application de l'article 120.

En ce qui concerne la machine et le DMU utilisé, le dossier devra comporter les éléments suivants : principe détaillé du mode de séparation du plasma, guide utilisateur, manuel de l'opérateur, notice d'utilisation, étiquettes. De plus, il serait appréciable d'avoir la liste des pays où la machine est commercialisée et depuis quand.

Si des données relatives à l'évaluation de la tolérance donneur ainsi qu'à la qualité du PPF collecté ont été recueillies dans d'autres pays européens, elles sont à verser au dossier en tant que complément d'information mais ne peuvent pas se substituer à une évaluation sur site en France qui permettra de constituer le dossier de l'autorisation initiale.

L'évaluation de phase 1 sur un site de l'EFS devra porter sur au moins 30 procédures de prélèvement. La proportion homme/femme devra être respectée ainsi que la proportion de donneurs de groupe O. A minima, les paramètres suivants devront être étudiés :

- Pour chaque procédure de prélèvement
  - volume plasma ciblé et volume plasma collecté,
  - durée du prélèvement,
  - débit de prélèvement et débit de restitution,
  - volume de sang traité,
  - volume de sang extracorporel,
  - volume d'anticoagulant utilisé, ratio d'anticoagulant programmé, taux programmé d'injection maximum de citrate au cours d'une procédure,
  - délai entre la fin du prélèvement et la congélation du plasma.

Préciser la version du software de la machine utilisée, la référence et le n° de lot des DMU utilisés ainsi que le fournisseur, la référence et le n° de lot de l'anticoagulant utilisé.

- Tolérance du prélèvement par le donneur
  - avant et après le prélèvement : pouls, PA, numération,
  - pendant la procédure : tous les effets indésirables (Ca<sup>2+</sup> préventif et/ou curatif, hématome, malaise vagal, douleur locale, etc..),



- l'avis du donneur en fin de procédure pourra être recueilli.

- Déroulement du prélèvement

Analyse de toutes les anomalies et alarmes (code alarme précisé) concernant la machine, survenues au cours des prélèvements. L'avis de l'infirmière en charge de la collecte pourra être recueilli et transmis.

- Qualité du PPF collecté

- valeur initiale du FVIII au moment du prélèvement.

- sur le plasma avant congélation : aspect, contenu en leucocytes, en plaquettes et en globules rouges résiduels.

- sur le plasma avant congélation et post-congélation à 1 mois : l'ensemble des paramètres listés dans l'avis aux demandeurs. Les dosages des échantillons prélevés avant congélation et à 1 mois post-congélation devront, si possible, être passés dans la même série.

Ces données qualité jusqu'à 1 mois après la congélation devront figurer dans le dossier de phase 1 soumis à l'ANSM et serviront de base à l'évaluation qui conduira à l'autorisation de la collecte du PPF avec la nouvelle machine testée.

Cependant, la durée maximale de conservation du PPF étant de trois ans à compter de la date de prélèvement, les paramètres réglementaires suivants devront être mesurés après 1 an, 2 ans et 3 ans de conservation : protéines totales, FVIII et fibrinogène. Les résultats obtenus devront être transmis sans délai à l'ANSM.

A noter que si l'EFS souhaite, dans le futur, orienter le plasma collecté vers un usage thérapeutique direct, alors, un nouveau dossier « qualité plasma » comprenant l'ensemble des paramètres listés dans l'avis aux demandeurs à tous les points d'échantillonnage devra être soumis à l'ANSM.

## Conclusions du CSP

**Question posée :** Néant.

Ce dossier est présenté au CSP pour information (absence de vote) car cette demande a été évaluée en interne et l'avis de l'ANSM a été notifié à l'EFS fin avril 2024.

### Votes

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

### Avis relatif à la question posée

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

### Conclusions

-

### Références documentaires

Dossier EFS demandeur

## Nom du dossier : Dossier d'évaluation en vue d'une autorisation de la solution additive de conservation AS-3

Numéro de dossier	DAS 2024.004
Demandeur	TERUMO-BCT

Direction concernée	DMM1
Expert	-

## Présentation du dossier

Il s'agit d'une demande d'avis scientifique de Terumo qui souhaite proposer la solution additive de conservation des globules rouges AS-3 à l'EFS dans le cadre du prochain appel d'offre de ce dernier.

Le dossier reçu comprend :

Le courrier de Terumo, les spécifications techniques de la solution AS-3, le certificat CE MDR, la déclaration de conformité et la notice d'utilisation.

Selon l'ANSM, la solution AS-3 doit être considérée comme une "nouvelle" solution de conservation car sa composition n'est pas identique à celle de la solution SAG-M, la seule actuellement autorisée.

Composition	AS-3 (g/100 mL)	SAG-M (g/100mL)
<b>Glucose</b> , H <sub>2</sub> O	1,1	0,9
Citrate trisodique, 2H <sub>2</sub> O	0,588	-
<b>NaCl</b>	0,410	0,877
Ac citrique, H <sub>2</sub> O	0,042	-
<b>Adénine</b>	0,030	0,0169
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> O	0,276	-
Mannitol	-	0,525
Eau ppi qsp	100 mL	100 mL

Selon l'ANSM, dans le « EU Technical Documentation Assessment Certificate » rattaché au certificat CE, il est écrit à la rubrique "Intended Purpose as per the Instruction for Use" (page 2 of 3) :

*AS-3 is intended for use only with Trima Accel RBC apheresis collections for the preservation of red blood cells up to 42 days when stored continuously at 4°C to 6°C* et ceci pour les trois volumes de poches d'AS-3 commercialisés (100 mL, 200 mL, 350 mL).

Par conséquent, *a priori*, le marquage CE actuel ne couvre pas l'utilisation prévue par l'EFS (déplasmatisation et décongélation des CGR). Une utilisation dans une indication autre que l'aphérèse sur Trima Accel nécessiterait un élargissement du marquage CE ?

## Conclusions du CSP

### Questions posées :

- Est-ce que l'AS-3 doit être considérée comme une nouvelle solution de conservation ?
- Quelle est la catégorie du dossier qui doit être soumis à l'ANSM en vue d'une autorisation ?
- Une phase 2 est-elle nécessaire ?

### Votes

Nombre de votants	10
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

### Avis relatif à la question posée

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

### Conclusions

L'utilisation de la solution AS-3 dans une indication autre que l'aphérèse sur Trima Accel nécessite un élargissement du marquage CE.



La solution AS-3 doit être considérée comme une nouvelle solution de conservation des CGR en France car sa composition n'est pas identique à celle de la solution SAG-M actuellement autorisée.

Par conséquent, dans le contexte de la demande (approvisionnement de l'EFS en AS-3 pour la déplasmatisation et la décongélation des CGR), il sera nécessaire de déposer un dossier de catégorie B avec une évaluation qualité de phase 1 sur 30 CGR.

Cette étude pourra être menée sur 30 CGR déplasmatisés ayant une durée de conservation identique avant déplasmatisation et remis en suspension en AS-3 (15 CGR) et en SAG-M (15 CGR). Le suivi des paramètres qualité (hémoglobine, hématocrite, K<sup>+</sup>, pH, lactates, glucose, % hémolyse, ATP) sera réalisé jusqu'à péremption (10 jours) avec 3 ou 4 points d'échantillonnage (dont J0 et J10).

L'étude préconisée ci-dessus vaut pour une autorisation de l'utilisation de l'AS-3 dans le cadre de la déplasmatisation ou de la décongélation de CGR mais ne peut pas couvrir une utilisation pour la conservation de CGR non transformés pendant 42 jours.

Une évaluation de phase 2 n'est pas nécessaire. En revanche, des données bibliographiques (AS-3 vs SAG-M) devront accompagner le dossier.

### Références documentaires

Dossier industriel demandeur

## Nom du dossier : Modifications du kit d'aphérèse plasma R6R2285C utilisé sur les séparateurs Auto-C et Aurora. Nouvelle référence 7R2281C

Numéro de dossier	DM 2024.006
Demandeur	FRESENIUS KABI
Direction concernée	DMM1
Expert	-

### Présentation du dossier

Dans le cadre de l'optimisation de ses procédés de production et de l'amélioration de la sécurité de ses produits, Fresenius nous informe de la création d'une nouvelle référence 7R2281C sur la base de la référence R6R2285C déjà commercialisée.

Selon Fresenius, les modifications apportées au dispositif actuel (R6R2285C) peuvent être considérées comme mineures car elles n'impactent pas la qualité du plasma collecté, ni la sécurité des donneurs :

- la taille de l'aiguille passe de 17 à 16 gauge. Fresenius indique que la France est un des seuls pays d'Europe à utiliser une aiguille 17G. L'EFS ne s'oppose pas à cette modification car le passage à la nouvelle référence lui permet de sécuriser son approvisionnement.
- un 3<sup>ème</sup> clamp Robert est ajouté au niveau de la tubulure de l'aiguille.
- le site « d'échantillonnage » est supprimé. Selon un membre du CSP, c'est la modification la plus importante du DMU.
- le percuteur pour la solution saline a une pointe centrale au lieu d'une pointe biseautée. La ligne saline n'est pas utilisée par l'EFS qui préfère mettre en place une perfusion sur l'autre bras du donneur en cas de besoin.
- le marquage CE selon le MDR.

Le dossier comporte le courrier de Fresenius, le certificat de marquage CE, la déclaration de conformité, les étiquettes, la notice et la fiche technique de la nouvelle référence 7R2281C ainsi que les étiquettes, la notice et la fiche technique de la référence actuelle R6R2285C.

La nouvelle référence proposée (7R2281C) est celle utilisée dans les autres pays européens. L'EFS et le CTSA ont été informés de ce futur changement.

### Conclusions du CSP

### Question posée :

- Les données fournies permettent-elles de qualifier de « mineure » cette modification du DMU R6R2285C ?

### Votes

Nombre de votants	10
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

### Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

### Conclusions

Avis favorable.

Les données fournies par Fresenius permettent de donner un avis favorable à la collecte du plasma sur Auto-C/Aurora avec le nouveau DMU 7R2281C

### Références documentaires

Dossier industriel demandeur

## Nom du dossier : Dossier d'évaluation en vue d'une extension de la durée de conservation du plasma lyophilisé de 2 à 3 ans

Numéro de dossier	DAS 2024.006
Demandeur	CTSA
Direction concernée	DMM1
Expert	-

### Présentation du dossier

Il s'agit d'une demande d'avis scientifique du CTSA qui souhaite étendre la durée de conservation du PLYO de 2 à 3 ans.

Pour rappel, le PLYO est obtenu par lyophilisation d'un mélange de PFC sécurisés (par quarantaine ou par traitement IA) issus de sang total ou d'aphérèse provenant de 10 donateurs différents au maximum de groupes A, B et AB, exempts d'anticorps immuns anti-A et anti-B, mélangés dans des proportions choisies pour obtenir un plasma à usage universel. Il est préparé par le CTSA autorisé spécifiquement. Il doit être conservé à l'abri de la lumière, dans son emballage d'origine à une T° comprise entre +2°C et +25°C. Dans ces conditions, la durée maximale de conservation est de deux ans.

Les exigences réglementaires (Liste et caractéristiques des PSL) :

- humidité résiduelle inférieure à 2%
- temps de reconstitution moins de 6 mn, à T° ambiante, par addition de 200 ou 250 mL eau PPI
- après reconstitution : solution limpide ou légèrement trouble
- FVIII  $\geq$  0,5 UI/mL et fibrinogène  $\geq$  2 g/L (vérification par échantillonnage sur chaque lot de production)

Les paramètres ci-dessus sont mesurés post-lyophilisation sur un flacon de chaque lot prélevé aléatoirement.

Le CTSA inclut, en plus, dans sa fiche de contrôle libératoire d'un lot : protéines totales ( $>$  50g/L), titrage anti-A et anti-B ( $<$ 1/64), recherche d'agglutinines irrégulières (absence), recherche d'hémolysines anti-A et B (absence), un DGV VHE et un contrôle bactériologique sur le 1<sup>er</sup> et le dernier flacon du lot.

Un lot correspond à un pool de plasmas de départ réparti dans plusieurs flacons (15 minimum) ayant subi le même cycle de lyophilisation.

## Conclusions du CSP

### Question posée :

- Quel protocole d'étude peut être proposé au CTSA ?

Votes	
Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

  

Avis relatif à la question posée	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

### Conclusions

En vue de l'extension de la durée de conservation du PLYO de 2 à 3 ans, le CTSA devra soumettre à l'ANSM un dossier de catégorie C qui comportera :

- une évaluation de la qualité de 20 flacons (4 lots de 5 flacons) de PLYO issus de mélanges de PFC-IA conservés 3 ans. Les paramètres à mesurer sur les 20 flacons sont le FVIII, le fibrinogène, les protéines totales, un marqueur de l'activation de la coagulation (complexes TAT), les fractions C3a et C5a du complément auxquels seront ajoutés le taux d'humidité, le temps de reconstitution et l'aspect après reconstitution.
- pour chacun des 4 lots, des données générales sur le processus de fabrication devront également être fournies : fiche de constitution du pool de plasmas (volume de chaque PFC-IA et volume final), fiche de répartition du lot (volume distribué dans chaque flacon et nombre total de flacons), fiche de validation du cycle de lyophilisation, fiche du contrôle de qualité libératoire du lot.

### Références documentaires

Dossier CTSA demandeur

## Nom du dossier : Modification de la Liste et caractéristiques des PSL - Introduction du « CPA-IA déplasmatisé pédiatrique » et exigences associées

Numéro de dossier	DAS 2024.005
Demandeur	EFS
Direction concernée	DMM1
Expert	-

### Présentation du dossier

L'EFS souhaite ajouter la transformation « CPA-IA déplasmatisé pédiatrique » aux quatre transformations déjà listées pour les CPA-IA dans la Liste et caractéristique des PSL : CPI-IA pédiatrique, CPA-IA divisé, CPA-IA réduit de volume et CPA-IA déplasmatisé

Ajout :

<i>Concentré de plaquettes d'aphérèse traité par amotosalen déplasmatisé pédiatrique</i> Dénomination courte : Concentré de plaquettes d'aphérèse amotosalen déplasmatisé pédiatrique Dénomination abrégée : CPA-IA Déplasmatisé pédiatrique
--

L'EFS propose logiquement d'ajouter une ligne supplémentaire « CPA-IA déplasmatisé pédiatrique » au tableau détaillant les exigences réglementaires qui s'appliquent aux CPA-IA :

Dénomination abrégée	Volume (mL) (1)	pH (2)	Contenu Plaquettes	Concentration plaquettaire G/L	Leucocytes par unité	Spécificités
<b>Niveau de Qualité Limite à 95 % de confiance</b>	100 %	≥ 95%	100 %	100 %	≥ 97%	
<b>CPA-IA</b>	≥ 100	≥ 6,4	≥ 2,0 x 10 <sup>11</sup>	≥ 600	≤ 1,0 x 10 <sup>6</sup>	≤ 7,5 µM amotosalen (3)
<b>CPA- IA pédiatrique</b>	≥ 50	≥ 6,4	≥ 0,50 x 10 <sup>11</sup>	≥ 1000	≤ 1,0 x 10 <sup>6</sup>	≤ 7,5 µM amotosalen (3)
<b>CPA-IA divisé</b>	≥ 100	≥ 6,4	Selon PSL d'origine	≥ 600	≤ 1,0 x 10 <sup>6</sup>	≤ 7,5 µM amotosalen (3)
<b>CPA-IA réduit de volume</b>	Selon patient	≥ 6,4	≥ 1,5 x 10 <sup>11</sup>	Selon PSL d'origine	≤ 1,0 x 10 <sup>6</sup>	≤ 7,5 µM amotosalen (3)
<b>CPA-IA déplasmatisé</b>	Selon patient	≥ 6,4	≥ 1,5 x 10 <sup>11</sup>	Selon PSL d'origine	≤ 1,0 x 10 <sup>6</sup>	≤ 7,5 µM amotosalen (3) ≤ 0.50 g protéines (4)
<b>CPA-IA déplasmatisé pédiatrique</b>	Selon patient	≥ 6,4	≥ 0,4 x 10 <sup>11</sup>	Selon PSL d'origine	≤ 1,0 x 10 <sup>6</sup>	≤ 7,5 µM amotosalen (3) ≤ 0.50 g protéines (4)

1 : Volume tenant compte du volume résiduel de la solution anticoagulante et de conservation.

2 : Il s'agit du pH corrigé à 22°C à la fin de la durée de conservation.

3 : NQL ≥ 95%

4 : Quantité résiduelle totale de protéine extracellulaire ne tenant pas compte de l'albumine éventuellement apportée par la solution de remise en suspension. NQL ≥ 90% de la production

Afin de tenir compte de la perte de plaquettes qu'occasionne la déplasmatisation, l'EFS propose d'appliquer aux CPA-IA pédiatriques, les 25% de perte actuellement appliqués pour la déplasmatisation des unités adultes, soit un seuil minimum de plaquettes à 0,375 x 10<sup>11</sup> (arrondi à 0,4.10<sup>11</sup>) pour les CPA-IA déplasmatisés pédiatriques.

En ce qui concerne la transfusion de plaquettes en néonatalogie (recommandation de bonne pratique - HAS 2015) :

✓ indications CPA « Déplasmatisé »

*Il est recommandé de prescrire la transformation « Déplasmatisé » des CP en cas de transfusion de plaquettes maternelles chez un fœtus ou un nouveau-né présentant une thrombopénie allo-immune, afin d'éliminer l'anticorps responsable du conflit.*

✓ dose à transfuser

*Chez le nouveau-né, la posologie recommandée est de 0,1 à 0,2 x 10<sup>11</sup> plaquettes par kg de poids, soit un volume habituel de 15 ml/kg sans dépasser 20 ml/kg.*

## Conclusions du CSP

### Questions posées :

- Les membres du CSP sont-ils d'accord pour ajouter la transformation « CPA-IA déplasmatisé pédiatrique » ?
- Les membres du CSP sont-ils d'accord pour fixer le seuil minimal du contenu en plaquettes à 0,4.10<sup>11</sup> ou est-il préférable de conserver un seuil minimal de 0,5.10<sup>11</sup> pour les CPA-IA pédiatriques qu'ils soient déplasmatisés ou non ?

### 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 à l'ajout de la transformation « CPA-IA déplasmatisé pédiatrique » dans la Liste et caractéristiques des PSL

Absence d'opposition à la proposition de l'EFS de fixer à  $0,4 \cdot 10^{11}$  le seuil minimal du contenu en plaquettes.

### Références documentaires

Dossier EFS demandeur