

Compte-rendu

Direction : DMM1
Pôle 3
Personne en charge : Muriel Fromage

Comité scientifique permanent « Produits sanguins labiles - Donneurs de sang »

Séance du 15 mai 2025

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
1	Adoption de l'ordre du jour	Adoption
2	Adoption du compte-rendu de la réunion du CSP PSL-DS du 20 mars 2025	Adoption
3	Point sur les DPI et les situations de conflit d'intérêt	Information
4	Déclarations d'effets indésirables graves donneurs : cas marquants	Avis
5	NxPSL 2025.001 : Evaluation de phase 1 du plasma pour fractionnement (PPF) obtenu sur l'automate DigiPLa 80 - STRADIS MED	Avis
6	Divers	Information

Membres et autres participants

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Absent/excusé
Christine ANDRE-BOTTE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bernard BIRONNEAU	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>

Participants ANSM

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Absent/excuse
Karim BOUDJEDIR	Evaluateur	<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	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Lilas LAMBERT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Marine LENZOTTI	Evaluateur	<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	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	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"/>

Adoption de l'ordre du jour

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

Adoption du CR de la séance du 20 mars 2025

Le projet de CR de la séance du 20/03/25 a été adressé par mail le 10/04/25 aux neuf membres participants, pour commentaires et/ou corrections.

La version finale du CR adressée à l'ensemble des membres du comité, le 07/05/2025, avec l'ordre du jour de la séance est adoptée à l'unanimité en séance.

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

Le modérateur, 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 ou signalée au regard du dossier à l'ordre du jour.

Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts : OUI

Dossiers

	Nom du dossier
NxPSL 2025.001	Evaluation de phase 1 du plasma pour fractionnement (PPF) obtenu sur l'automate DigiPLa 80
Laboratoire	STRADIS-MED
Direction médicale concernée	DMM1
Expert(s)	-

Présentation du dossier

- Historique

En préambule, l'ANSM fait un rappel sur le contenu attendu d'un dossier d'évaluation de phase 1 en vue de l'autorisation de la collecte de PPF avec une nouvelle machine de plasmaphérèse.

En ce qui concerne la machine et le DMU associé, 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.

Si des données relatives à l'évaluation de la tolérance des donneurs 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 devra porter sur au moins 30 procédures de prélèvement. La proportion homme/femme ainsi que la proportion de donneurs de groupe O devra être respectée.

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.

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 doivent être précisés.

- o Tolérance du prélèvement par le donneur
 - avant et après le prélèvement : pouls, pression artérielle, numération,
 - pendant la procédure : tous les effets indésirables (Ca²⁺ préventif et/ou curatif, hématome, malaise vagal, douleur locale, etc..),
 - l'avis du donneur en fin de procédure pourra être recueilli.

- o Déroulement du prélèvement

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

- o 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.

● Contexte

Le dossier soumis par Stradis-Med concerne l'automate de plasmaphérèse DigiPla 80 (version software V01.04.01.241029) permettant la collecte de plasma pour fractionnement (PPF) de catégorie 1.

Ce dossier comprend :

- un document explicatif du fonctionnement de l'automate,
- la notice d'utilisation,
- le manuel de l'opérateur,
- le fichier des résultats de l'évaluation de phase 1 sur 34 procédures de collecte (en format .pdf et en format excel),
- le rapport d'évaluation
- divers documents réglementaires. Ces derniers ont été transmis à la DMDIV (avis en attente).

A noter que le fabricant est chinois (Digale Biotechnology), le mandataire européen est allemand (Stradis-MED) et l'organisme notifié est le TUV.

Selon Stradis-Med, l'automate (DigiPla 80) et le kit d'aphérèse associé (ref P-4025) disposent d'un marquage CE selon le MDR et sont déjà commercialisés dans six pays de la communauté européenne : Pays-Bas, Danemark, Pologne, Hongrie, République Tchèque, Allemagne.

- Résultats de l'évaluation de phase 1

Trente-quatre prélèvements ont été réalisés dont un a été arrêté avant la fin pour « léger malaise vagal ».

On note une absence de recours au calcium tant sur le plan préventif que curatif.

Le débit de prélèvement est fixé à 100 mL/mn et le débit de restitution à 90 mL/mn.

- Procédures

La durée d'une procédure est en moyenne de 33 mn.

La différence entre le volume de plasma cible et le volume de plasma réalisé est très faible, ce qui montre la prédictibilité de la machine sur ce paramètre.

En ce qui concerne les alarmes machine, il est noté « alarmes récurrentes lors du branchement du 1^{er} retour sans incidence ». ». Les membres du CSP souhaitent avoir un complément d'information plus détaillé sur cette alarme et une explication sur sa fréquence.

- Qualité des plasmas collectés

Les plasmas collectés sont échantillonnés (T0), puis chaque plasma est réparti dans 4 poches (volume minimum de 150 mL) qui sont congelées à $\leq -25^{\circ}\text{C}$.

Pour chaque plasma, une poche est décongelée environ 1 mois après la date de congélation pour échantillonnage (T1). Un échantillonnage à T2 (un an), T3 (2 ans) et T4 (3 ans) est prévu. Toutefois, seuls les résultats à T0 et T1 sont rapportés dans le dossier.

- ⊙ Conformité aux exigences réglementaires des 33 plasmas collectés

L'ANSM rappelle les exigences réglementaires applicables au PPF catégorie 1 qui figure dans la « Liste et caractéristiques des PSL ».

	Volume (mL) (1)	FVIII (UI/mL) (2)	Leucocytes/L	Protéines totales (g/L) (3)
Niveau de Qualité Limite à 95 % de confiance	100 %		$\geq 90\%$	$\geq 90\%$
PPF catégorie 1	≥ 150	$\geq 0,7$	$\leq 1,0 \times 10^6$	> 50

(1) Lorsque le volume de conditionnement est compris entre 150 mL et 200 mL, il convient de s'assurer qu'il n'existe pas d'altération du produit, notamment due à la dilution par l'anticoagulant

(2) Teneur limite en facteur VIII déterminée sur un pool de 10 unités décongelées ou d'échantillons validé comme représentatif du PPF décongelé. L'exigence est considérée comme satisfaite si la moyenne des produits testés de manière unitaire est conforme. Une unité de plasma ayant un taux inférieur à la limite peut néanmoins convenir à la production de concentrés de facteur de coagulation.

(3) Teneur limite en protéines déterminée sur un pool de 10 unités décongelées ou d'échantillons validé comme représentatif du PPF décongelé. L'exigence est considérée comme satisfaite si la moyenne des produits testés de manière unitaire est conforme

L'ANSM présente les résultats obtenus :

Les résultats des protéines totales et du FVIII sont conformes.

En ce qui concerne les leucocytes résiduels, l'ensemble des unités présentent un taux $> 1.10^6/\text{L}$ (moyenne : $28,6.10^6/\text{L}$).

A noter qu'un avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) concernant un éventuel assouplissement du seuil maximal de leucocytes résiduels actuellement appliqué au PPF est attendu pour fin juin. Si la « norme » du plasma non déleucocyté qui figure dans le « guide sang » de l'EDQM (leucocytes $< 0,1.10^9/\text{L}$ pour au moins 90% de la production) est retenue par le HCSP, alors l'ensemble des unités sont conformes.

- ⊙ Qualité des plasmas avant congélation (T0) et après 1 mois de congélation à $\leq -25^{\circ}\text{C}$ (T1)

Les paramètres mesurés sont ceux indiqués dans l'avis aux demandeurs : protéines (totales, albumine, IgG, IgM, IgA), tests globaux de coagulation (TP, TCA), facteurs de coagulation (II, V, VII, VIII, IX, X, XI) activité vWF Rco, antigène vW, fibrinogène, inhibiteurs de la coagulation

(protéine S, protéine C, ATIII), protéines du système fibrinolytique (α 2-antiplasmine, plasminogène), marqueurs de l'activation du complément (C3a, C5a), marqueur de l'activation de la coagulation (complexes TAT) et ADAMTS13 auxquels le pH a été ajouté.

Pour chaque paramètre, les échantillons prélevés à T0 et T1 ont été analysés dans une même série.

Un test de Student pour données appariées réalisé sur les valeurs à T0 et T1 montre une différence significative ($p < 0,05$) pour l'ensemble des paramètres, à l'exception des IgG, IgA, facteur von Willebrand (Ag), protéine C, protéine S, plasminogène, complexes TAT et ADAMTS 13. Toutefois, cette différence « statistique » n'a pas d'impact biologique.

En conclusion

Les résultats observés montrent que l'automate de plasmaphérèse DigiPla 80 ainsi que le DMU associé (ref P-4025) permettent d'obtenir un plasma conforme aux caractéristiques réglementaires applicables au PPF de catégorie 1 destiné à l'extraction de protéines labiles, à l'exception de leucocytes résiduels.

Questions posées :

- L'ensemble des données fournies dans ce dossier de phase 1 permettent-elles d'autoriser une validation opérationnelle de phase 2 (deux fois 100 aphérèses réalisées sur deux sites de collecte différents et contrôle non destructif des 200 PPF collectés avant envoi au LFB) ?
- Si un passage en phase 2 est autorisé, quels paramètres doivent être contrôlés ?
 - Tolérance du donneur pendant la procédure ?
Nécessité d'inclure des donneurs qui n'ont jamais fait de plasmaphérèse car cela n'a pas été fait en phase 1. Si oui, dans quelle proportion ?
 - Alarmes et anomalies machine ?
 - Sur le PPF collecté : paramètres réglementaires (volume, FVIII, protéines totales, leucocytes par litre) ?
- Faut-il demander une décantation des plasmas pour contrôler la présence éventuelle de particules ou d'agglutinats de globules rouges dénaturés ?

Votes	
Numéro/type/nom du dossier	Evaluation de phase 1 du plasma pour fractionnement (PPF) obtenu sur l'automate DigiPLa 80
Laboratoire(s)	STRADIS-MED
Direction médicale concernée	DMM1
Expert(s)	-
Explication des votes	
Avis majoritaires	8
Avis minoritaires	0
Conclusions	

Avis favorable pour un passage en phase 2 avec questions non suspensives

Les données fournies dans le dossier d'évaluation de phase 1 sont satisfaisantes à l'exception du taux de leucocytes résiduels qui est non conforme.

Par conséquent, un passage en phase 2 est autorisé, à condition que le seuil maximal en leucocytes qui sera retenu par le Haut Conseil de la Santé Publique, dans son avis à paraître concernant la déleucocytation du PPF collecté en France, soit celui du plasma non déleucocyté ($< 0,1 \cdot 10^9/L$ pour au moins 90% de la production). Si le seuil réglementaire actuel en leucocytes résiduels dans le PPF ($< 1 \cdot 10^6/L$ pour au moins 90% de la production) n'est pas

modifié, alors il sera nécessaire, pour la phase 2, d'effectuer une filtration supplémentaire du PPF collecté.

Le dossier d'évaluation de phase 2 portera sur au moins 200 procédures effectuées sur deux sites différents. Les données à fournir concernent :

- la tolérance du prélèvement par les donneurs (tous les effets indésirables : Ca²⁺ préventif et/ou curatif, hématome, malaise vagal, douleur locale, etc..).

Le statut de chaque donneur (nouveau donneur ou donneur connu en plasmaphérèse) sera tracé.

- les alarmes et anomalies machine

- les paramètres réglementaires (volume, FVIII, protéines totales, leucocytes).

Une décantation des plasmas pour contrôler la présence éventuelle de particules ou d'agrégats de globules rouges dénaturés devra être réalisée.

Par ailleurs, les résultats obtenus pour les paramètres suivants sur les 33 PPF collectés en phase 1 : protéines totales, FVIII et fibrinogène après 1 an, 2 ans et 3 ans de conservation devront être transmis à l'ANSM dès qu'ils seront disponibles.

Les questions non suspensives posées par les membres du CSP portent sur quatre points :

- les alarmes « *récurrentes lors du branchement du 1^{er} retour sans incidence* ».

- le pH mesuré sur le plasma.

- le volume de sang extracorporel (VSE)

- la présence ou non d'une batterie

Références documentaires

Dossier industriel demandeur

Divers

- La prochaine séance du CSP PSL-DS est reportée au 04/07/2025.

- L'ANSM informe les membres du CSP de la rédaction en cours d'un PUT « Plasma de convalescents chikungunya » (sur le modèle de celui mis en place en 2020 pour le « Plasma de convalescents COVID-19 »)

L'objectif est de prévenir la survenue de formes néonatales graves de chikungunya (notamment encéphalites) par la transfusion de plasma de convalescents (immunisation passive du nouveau-né) lorsqu'une mère présente un chikungunya en péri-partum (J-2/J+2 de l'accouchement).

