

AVIS AUX DEMANDEURS

EVALUATION DES PRODUITS SANGUINS LABILES

Version 1.1 de juillet 2012

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	2
ABREVIATIONS UTILISEES	4
CONTEXTE REGLEMENTAIRE ET GENERALITES	5
I. DISPOSITIF LEGISLATIF ET REGLEMENTAIRE DE L'EVALUATION	5
I.1 LISTE DES PRODUITS SANGUINS LABILES (PSL)	5
I.2 EVALUATION DES PRODUITS SANGUINS LABILES	5
II. CHAMP D'APPLICATION DE L'AVIS AUX DEMANDEURS.....	5
III. DEMANDEUR ET PARTENAIRE	6
IV. CATEGORIES DE DOSSIER	6
MODALITES D'EVALUATION DES PRODUITS SANGUINS LABILES PAR L'ANSM	7
I. SOUMISSION DES DOSSIERS A L'ANSM	7
II. EVALUATION DES DOSSIERS	8
II.1 RECEVABILITE DE LA DEMANDE	8
II.2 EVALUATION TECHNIQUE DES DOSSIERS.....	8
III. NOTIFICATION DES AVIS	8
RECOMMANDATIONS POUR LA CONSTITUTION DU DOSSIER.....	9
I. RECOMMANDATIONS DE PORTEE GENERALE	9
II. RECOMMANDATIONS RELATIVES AUX DISPOSITIFS MEDICAUX PERMETTANT D'OBTENIR DES PSL	9
II.1 DONNEES GENERALES.....	10
II.2 DONNEES RELATIVES AUX FILTRES.....	10
II.3 DONNEES RELATIVES AUX SOLUTIONS ANTICOAGULANTES ET/OU DE CONSERVATION	10
III. RECOMMANDATIONS RELATIVES AUX PROCEDES DE PREPARATION	11
IV. RECOMMANDATIONS RELATIVES AUX CONTROLES	11
V. RECOMMANDATIONS RELATIVES A LA VALIDATION IN VITRO DE LA QUALITE DES PSL.....	13
V.1 PHASE 1 : VALIDATION EXTENSIVE DU PROCEDE.....	13
V.2 PHASE 2 : VALIDATION OPERATIONNELLE DU PROCEDE EN ROUTINE	13
V.3 SUIVI DE LA QUALITE DES PSL	14
V.4 RECOMMANDATIONS RELATIVES AU DEROULEMENT DES VALIDATIONS	14
VI. RECOMMANDATIONS RELATIVES AU TRAITEMENT STATISTIQUE DES DONNEES.....	15
VI.1 COMPARAISON DE DEUX SERIES DE MESURES SUR DEUX ECHANTILLONS	15
VI.2 COMPARAISON D'UNE SERIE DE MESURE A UNE VALEUR CIBLE ESPEREE.....	15
VI.3 ETUDE DE CONCORDANCES (REPRODUCTIBILITE DE LA MESURE).....	15

CONTENU DU DOSSIER D’EVALUATION DES PSL.....	16
I. DOSSIER ADMINISTRATIF	16
II. DOSSIER TECHNIQUE.....	16
PARTIE I : RESUME DU DOSSIER.....	17
PARTIE II : DONNEES RELATIVES A LA QUALITE DU PRODUIT SANGUIN LABILE	18
PARTIE III : DONNEES NON CLINIQUES	21
PARTIE IV : DONNEES CLINIQUES.....	22
ANNEXE 1 : CRITERES D’EVALUATION DES CGR.....	24
I. RAPPEL DES CARACTERISTIQUES REGLEMENTAIRES ⁽¹⁾	24
II. DONNEES A FOURNIR POUR UN DOSSIER DE CATEGORIE A OU B.....	24
II.1 DONNEES RELATIVES A LA QUALITE	24
II.2 DONNEES NON-CLINIQUES	25
II.3 DONNEES CLINIQUES.....	25
III. DONNEES A FOURNIR POUR UN DOSSIER DE CATEGORIE C.....	25
ANNEXE 2 : CRITERES D’EVALUATION DES MCP.....	27
I. RAPPEL DES CARACTERISTIQUES REGLEMENTAIRES ⁽¹⁾	27
II. DONNEES A FOURNIR POUR UN DOSSIER DE CATEGORIE A OU B.....	27
II.1 DONNEES RELATIVES A LA QUALITE	27
II.2 DONNEES NON CLINIQUES	28
II.3 DONNEES CLINIQUES.....	28
III. DONNEES A FOURNIR POUR UN DOSSIER DE CATEGORIE C.....	28
ANNEXE 3 : CRITERES D’EVALUATION DES CPA	31
I. RAPPEL DES CARACTERISTIQUES REGLEMENTAIRES ⁽¹⁾	31
II. DONNEES A FOURNIR POUR UN DOSSIER DE CATEGORIE A OU B.....	31
II.1 DONNEES RELATIVES A LA QUALITE	31
II.2 DONNEES NON CLINIQUES	32
II.3 DONNEES CLINIQUES.....	32
III. DONNEES A FOURNIR POUR UN DOSSIER DE CATEGORIE C.....	32
ANNEXE 4 : CRITERES D’EVALUATION DES PLASMAS.....	34
I. RAPPEL DES CARACTERISTIQUES REGLEMENTAIRES ⁽¹⁾	34
II. DONNEES A FOURNIR POUR UN DOSSIER DE CATEGORIE A OU B.....	34
II.1 DONNEES RELATIVES A LA QUALITE	34
II.2 DONNEES NON CLINIQUES	35
II.3 DONNEES CLINIQUES.....	35
III. DONNEES A FOURNIR POUR UN DOSSIER DE CATEGORIE C.....	37

ABREVIATIONS UTILISEES

2-3 DPG	2-3 diphosphoglycerate
ADAMTS 13	Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats ou von Willebrand factor cleaving protease : métalloprotéase du facteur von Willebrand
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATP	Adénosine triphosphate
BWP	Biological working party
CE	Conformité européenne
CGR	Concentré de globules rouges
CGRD	Concentré de globules rouges
COFRAC	Comité français d'accréditation
Complexe TAT	Complexe thrombine antithrombine
CP	Concentré de plaquettes
CPA	Concentré de plaquettes d'aphérèse
CPAD	Concentré de plaquettes d'aphérèse
CPAD-IA	Concentré de plaquettes d'aphérèse traité par Amotosalen
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CQE	Contrôle qualité externe
CQI	Contrôle qualité interne
CSP	Code de la santé publique
CTSA	Centre de transfusion sanguine des armées
EFS	Etablissement français du sang
EN	Norme Européenne
ETS	Etablissement de transfusion sanguine
GTE-PSL	Groupe d'experts pour l'évaluation des produits sanguins labiles
GR	Globules rouges
GVH	Graft versus host : Greffon contre l'Hôte
ICH	International Conference on Harmonisation : Conférence Internationale sur l'Harmonisation
ISO	International Organisation for Standardization : Organisation Internationale de Normalisation
JORF	Journal officiel de la république française
LDH	Lactate Deshydrogénase : Déshydrogénase Lactique
MCP	Mélange de concentré de plaquettes
MCPS	Mélange de concentré de plaquettes
MCPSD	Mélange de concentré de plaquettes
MCPSD-IA	Mélange de concentré de plaquettes traité par Amotosalen
MDS	Médicament dérivé du sang
PF4	Platelet factor 4 : Facteur Plaquettaire 4
PFCADSe	Plasma frais congelé d'aphérèse sécurisé
PFCDS	Plasma frais congelé sécurisé issu de sang total
PFC-IA	Plasma frais congelé traité par Amotosalen
PPFD	Plasma pour fractionnement
PSL	Produit sanguin labile
PFC-SD	Plasma frais congelé viro-atténué par solvant-détergent
TCA	Temps de céphaline activateur
TNFα	Tumor necrosis factor-alpha : Facteur de Nécrose Tumorale -Alpha
TQ	Temps de Quick
VPM	Volume plaquettaire moyen

I. Dispositif législatif et réglementaire de l'évaluation

I.1 Liste des produits sanguins labiles (PSL)

Selon l'article L. 1221-8 du Code de la santé publique, hormis les PSL destinés à des recherches biomédicales, seuls peuvent être distribués ou délivrés à des fins thérapeutiques, les PSL figurant sur une liste et dont les caractéristiques sont fixées par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Les PSL sont destinés à un usage thérapeutique direct ou au fractionnement pour certains plasmas, en vue de la fabrication des médicaments dérivés du sang (MDS).

Les PSL sont préparés par les établissements de transfusion sanguine (ETS) français, et par le centre de transfusion sanguine des Armées (CTSA).

Cette liste ne préjuge pas des différentes étapes de préparation. Elle est destinée à être régulièrement complétée et actualisée en fonction de l'évolution des connaissances et des techniques.

I.2 Evaluation des produits sanguins labiles

Conformément à l'article L. 1221-8-2 du Code de la santé publique, les produits proposés en vue de leur inscription sur la liste des PSL font l'objet d'une évaluation par l'ANSM, au vu d'un dossier dont le contenu est également fixé par décision du directeur général de l'ANSM.

Pour mener cette évaluation, l'ANSM s'appuie sur un groupe d'experts pour l'évaluation des produits sanguins labiles (GTE-PSL).

L'évaluation est menée, sans préjudice de la réglementation relative aux dispositifs médicaux contribuant à l'obtention des PSL. L'inscription sur la liste précitée des PSL est notamment subordonnée au respect de la réglementation relative aux dispositifs médicaux servant à leur obtention.

II. Champ d'application de l'avis aux demandeurs

Ce document vise exclusivement l'évaluation des PSL mentionnés au 1° de l'article L.1221-8 du Code de la Santé Publique (CSP). Il ne s'applique pas à la recherche biomédicale portant sur les PSL.

Il vise à faciliter la lecture du dispositif législatif et réglementaire applicable à l'évaluation nationale des PSL et précise, sur les plans pratiques et techniques, les attentes de l'ANSM en termes de procédures, formats et contenus du dossier de demande d'évaluation.

Enfin, il renseigne sur les critères d'évaluation recommandés par le GTE-PSL pour l'examen des dossiers les plus fréquemment rencontrés. Toutefois, ce document ne prétend pas couvrir tous les cas de figure des demandes et d'autres critères d'évaluation pourraient s'avérer nécessaires dans certaines situations particulières non décrites ici.

Ce document s'adresse aux demandeurs définis ci-après.

III. Demandeur et partenaire

Le dispositif législatif et réglementaire relatif à cette évaluation a été modifié par l'ordonnance n° 2005-1087 du 1er septembre 2005 qui a notamment introduit la possibilité que la demande puisse être déposée par l'EFS, le CTSA, mais aussi, par un fabricant de dispositif médical (ou son mandataire, le cas échéant) ou par un ETS d'un autre Etat membre de l'Union Européenne.

On entend par demandeur la personne ou l'organisme chargé du dépôt de la demande d'évaluation des PSL auprès de l'ANSM.

Il adresse le courrier de demande d'évaluation à l'ANSM et soumet le dossier.

Il est l'interlocuteur de l'ANSM tout au long de l'instruction du dossier.

Le cas échéant, il peut s'adjoindre d'un partenaire qui a fourni certaines des données requises pour l'évaluation du dossier (résultats d'une validation, documentation sur le ou les dispositifs médicaux...).

IV. Catégories de dossier

Dans sa lettre accompagnant le dossier d'évaluation, le demandeur situe sa demande en argumentant sur la catégorie de dossier retenue.

- **Catégorie A**
Cette catégorie vise les dossiers relatifs à un nouveau PSL **non inscrit** sur la liste des PSL. Cette catégorie de dossier concerne les nouveaux procédés de prélèvement, de préparation, de conservation, y compris lorsque le procédé a un impact sur la qualité des PSL avant leur distribution ou leur délivrance.
- **Catégorie B**
Cette catégorie vise les dossiers relatifs à un PSL **déjà inscrit** sur la liste des PSL et obtenu, soit par modification, dite « majeure », du procédé de prélèvement, de préparation, de conservation, y compris lorsque le procédé a un impact sur la qualité des PSL avant leur distribution ou leur délivrance, soit par modification du dispositif médical, soit par modification des conditions d'utilisation du PSL.
- **Catégorie C**
Cette catégorie vise les dossiers relatifs à un PSL **inscrit** sur la liste des PSL et obtenu par modification dite « non majeure » nécessitant la vérification de la qualité du PSL, soit d'une étape du procédé de prélèvement, de préparation, de conservation, y compris lorsque le procédé a un impact sur la qualité des PSL avant leur distribution ou leur délivrance, soit par modification d'un élément du dispositif médical ou des conditions d'utilisation du dispositif.
- **Catégorie D**
Cette catégorie vise les dossiers relatifs à un PSL **inscrit** sur la liste des PSL et obtenu par modification dite « mineure » d'un élément du dispositif médical, n'affectant pas *a priori* la qualité du PSL.
Les dossiers de cette catégorie ne font pas l'objet d'un dépôt de données expérimentales mais d'une déclaration signalant les modifications envisagées afin que le GTE-PSL puisse se positionner sur le caractère mineur des modifications déclarées.

MODALITES D'EVALUATION DES PRODUITS SANGUINS LABILES PAR L'ANSM

I. Soumission des dossiers à l'ANSM

Les modalités de dépôt du dossier à l'ANSM sont précisées dans le tableau ci-dessous :

Lieu de dépôt	Envoi postal ou par coursier à l'adresse suivante : ANSM Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques Département de l'évaluation des produits biologiques Cellule Sécurité et Evaluation des Produits Sanguins Labiles 143/147, Boulevard Anatole France 93285 SAINT-DENIS CEDEX
Date de dépôt	Il est fortement recommandé de déposer le dossier dans un délai minimum d'un mois avant la date de réunion d'un groupe d'experts. Les dates des groupes sont transmises sur demande.
Format de dépôt	Le dépôt d'un dossier en format papier est impératif. Les soumissions électroniques (CD-ROM, Courriel) sont également recommandées : fichiers Word ou PDF, fichiers Excel pour les résultats (paramètres des procédures, tolérance des donneurs, paramètres des PSL, données d'essais cliniques...).
Nombre d'exemplaires	<u>Dossiers papier</u> : 6 dossiers complets et 14 résumés de dossier En l'absence de distinction entre dossier complet et résumé de dossier, le dossier soumis sera versé en 20 exemplaires. <u>CD-ROM</u> : 2 exemplaires recommandés

II. Evaluation des dossiers

L'évaluation du dossier comporte une phase de recevabilité technico-réglementaire de la demande et une phase d'évaluation technique sur les aspects relatifs à la qualité, la sécurité et, si pertinent, l'efficacité du PSL.

II.1 Recevabilité de la demande

L'ANSM accuse réception* de la demande d'évaluation de PSL qui lui est adressée. Le courrier d'accusé de réception précise notamment le numéro de dossier attribué par l'ANSM et qu'il conviendra de rappeler pour toute correspondance ultérieure sur le dossier. Les points suivants sont examinés :

- Recherche des pièces administratives requises ;
- Relevé des pièces fournies en lien avec la catégorie de dossier revendiquée, le type de PSL et le respect des recommandations du présent avis aux demandeurs.

Si le dossier n'est pas recevable, le demandeur est informé et invité à transmettre les pièces manquantes. En l'attente de la réception des données manquantes, l'évaluation technique est suspendue.

II.2 Evaluation technique des dossiers

Elle repose sur une évaluation interne et une évaluation externe. L'évaluation externe s'appuie sur des experts membres du GTE-PSL (Groupe d'Experts pour l'Evaluation des Produits Sanguins Labiles) ou nommés rapporteurs auprès de ce groupe. Qu'ils soient membres ou rapporteurs nommés auprès du groupe, les experts sont soumis à une déclaration publique d'intérêt.

L'évaluation des dossiers PSL peut également nécessiter la saisine d'autres groupes d'experts de l'ANSM, notamment dans les domaines de la sécurité virale ou de la toxicologie.

En conséquence, le délai de traitement d'une demande d'évaluation par l'ANSM couvre :

- la période d'évaluation de la recevabilité du dossier ;
- la période d'évaluation technique du dossier ;
- la période éventuelle de demande d'informations complémentaires au vue de l'évaluation technique initiale ;
- la période de désignation des rapporteurs externes ;
- la période de programmation du dossier dans le ou les groupes d'experts ;
- la période de rédaction du relevé d'avis du groupe d'experts ;
- la période d'approbation finale du relevé d'avis par les experts.

III. Notification des avis

La notification de l'avis intervient après l'approbation finale du relevé d'avis de la réunion du groupe d'experts dans laquelle le dossier a été programmé.

* Les documents listés ci-dessous ne font pas office d'accusés de réception et de recevabilité de la demande :
- Avis de réception émis par les services postaux ;
- Avis de réception délivrés à des coursiers par l'accueil de l'ANSM.

RECOMMANDATIONS POUR LA CONSTITUTION DU DOSSIER

I. Recommandations de portée générale

Les éléments constitutifs du dossier de demande d'évaluation d'un PSL peuvent être rédigés en français ou en anglais.

Le courrier de demande qui accompagne le dossier comporte le nom et les coordonnées du demandeur (et le cas échéant du ou des partenaires impliqués) ainsi que la dénomination du PSL à évaluer. De plus, la demande spécifie la catégorie de dossier (A, B, C ou D) revendiquée.

En cas de difficulté pour le positionnement dans l'une des 4 catégories de dossier ou en cas de question relative au contenu du dossier à déposer, il est recommandé de formuler une demande préalable intitulée « demande d'avis scientifique » qui liste les questions que se pose le futur demandeur pour la constitution de son dossier. Cette démarche de consultation en amont du dépôt du dossier n'est pas systématique mais réservée aux situations non couvertes par le présent avis aux demandeurs.

Le dossier comporte les éléments apportant la preuve du respect des conditions de prélèvement, de préparation et de qualification biologique du sang humain ou de ses composants. Il établit les données de qualité, de sécurité et, si pertinent, d'efficacité du PSL préparé. Pour les prélèvements d'aphérèse, il apporte également des garanties sur la tolérance du donneur.

Les principales données à fournir dans le dossier d'évaluation des PSL sont listées dans le chapitre intitulé contenu du dossier et dans les annexes du présent avis.

Selon la situation propre à chaque demande, il appartient au demandeur de ne renseigner que les rubriques pertinentes. Il justifie néanmoins son choix de ne pas renseigner certaines rubriques du dossier. Par ailleurs, si nécessaire, l'ANSM peut demander des informations complémentaires suite aux questions soulevées au moment de l'expertise du dossier.

Lorsque la demande est liée à une modification d'un dispositif médical, il convient que le demandeur exprime clairement les critères d'évaluation de cette modification, les résultats et/ou arguments qui lui permettent de conclure à l'intérêt de la mettre en œuvre.

Lorsque la modification concerne une partie du dispositif médical en contact avec le donneur et/ou la procédure de prélèvement, la demande est accompagnée des fiches remises aux donneurs par le préleveur, et renseignées à l'issue du don afin de recueillir les appréciations des donneurs sur la procédure de prélèvement et sur le déroulement du don.

Les données non cliniques et cliniques sont apportées par les études menées spécifiquement pour le dossier ou par des données bibliographiques pertinentes. Dans ce dernier cas, un argumentaire est fourni pour expliquer l'absence d'études menées spécifiquement pour le dossier.

II. Recommandations relatives aux dispositifs médicaux permettant d'obtenir des PSL

Le dossier contient la preuve que les dispositifs médicaux utilisés (dans une ou plusieurs étapes de la chaîne transfusionnelle allant du prélèvement à la distribution ou la délivrance) sont en conformité avec la réglementation en vigueur sur les dispositifs médicaux. Cette preuve consistera en la présentation du certificat de marquage CE accompagné de la déclaration de conformité du fabricant. Le cas échéant, il conviendra pour le demandeur, que la mise sur le marché en France des dispositifs relevant des dispositions de l'article L.5211-4 du Code de la santé publique ait été communiquée à l'ANSM.

Le dossier met en évidence que l'utilisateur du dispositif médical possède l'ensemble des éléments nécessaires à une mise en œuvre correcte du procédé (ou étape du procédé) faisant intervenir ce dispositif. De plus, le dossier établit que l'utilisateur est en mesure de respecter les notices d'instruction prévues par le fabricant du dispositif médical (conditions de conservation du dispositif avant utilisation...etc.).

Le demandeur est en mesure de signaler tout changement du dispositif médical qui pourrait avoir ultérieurement un

impact sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du PSL objet de la demande. A cette fin, il met en place, en accord avec le fournisseur du dispositif médical, et idéalement le fabricant de ce dernier, une organisation lui permettant d'être informé d'un tel changement.

Lorsque le demandeur ne peut obtenir les informations relatives aux composants du ou des dispositifs médicaux pour des raisons tenant au secret de fabrication, le fabricant du dispositif médical ou le fournisseur des matériaux entrant dans la composition du dispositif médical peut adresser directement ces informations à l'ANSM.

II.1 Données générales

Pour une demande initiale, le demandeur fournit les éléments listés ci-dessous :

- Copie du certificat de marquage CE et Déclaration de conformité établie par le fabricant ;
- Preuve de la communication à l'ANSM en cas de mise sur le marché en France des dispositifs relevant des dispositions de l'article L.5211-4 du Code de la santé publique. ;
- Notice d'utilisation du dispositif médical et Etiquetage du dispositif médical ;
- Description du dispositif médical : composition, matériaux constitutifs, géométrie, plan, éventuellement photographies, schéma, contrôles et spécifications ;

Le demandeur tiendra à la disposition de l'ANSM, dans le cadre de sa demande, les éléments complémentaires suivants, en relation avec la qualité et la sécurité du PSL tels que :

- Analyse des risques ;
- Qualité des matériaux ou matière première des différentes composantes du dispositif entrant en contact avec le PSL, telles que les poches en plastique souple pour le sang et les composants du sang, les tubulures, les solutions anticoagulantes et/ou de conservation ;
 - conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne ou aux normes des différents matériaux des poches et tubulures et des différentes matières premières entrant dans la composition des solutions anticoagulantes et/ou de conservation ;
 - contrôles de biocompatibilité ;
 - description du mode de stérilisation...
- Contrôle qualité des matières premières à réception (matières plastiques, composants moulés, tubulures extrudées, film plastique extrudé, aiguilles, composés chimiques ...) ;
- Plan de fabrication du dispositif médical ;
- Schéma des flux de matériaux ;
- Contrôle qualité de l'assemblage et des produits finis (poches, solutions anticoagulantes et/ou supplémentaires de conservation ...) ;
- Contrôle de stabilité justifiant la durée de péremption du dispositif médical ;
- Critères de libération des produits finis ;
- Transmission à l'organisme notifié d'une modification du dispositif médical ;
- Argumentaire sur la classe et la règle de classification du dispositif médical.

II.2 Données relatives aux filtres

Les données listées ci-dessous figurent dans le dossier de demande du PSL :

- Le cas échéant, copie du Certificat de conformité aux normes de la série ISO 9001 ou ISO 13485 (dans la version applicable) ou à des normes équivalentes pour le fabricant du filtre ;
- Schéma et description détaillée du filtre : géométrie, composition et description des matériaux constitutifs, spécifications, système de filtration, nature du boîtier, nature et nombre de couches médium filtrant et éventuellement le traitement de surface ;
- Composants du filtre : nature, identification du fournisseur, conditions d'admission dans la chaîne de fabrication (certificat de conformité du fournisseur ou contrôle de réception) ;
- Procédé de fabrication et tests en cours de fabrication du filtre.

II.3 Données relatives aux solutions anticoagulantes et/ou de conservation

Les données listées ci-dessous figurent dans le dossier d'évaluation du PSL :

- Composition de la solution ;
- Interactions contenant/contenu ;
- Procédé de fabrication et contrôles en cours de fabrication ;
- Contrôle qualité des produits intermédiaires et des produits finis ;
- Ratio d'utilisation (plasma (ou sang total) / solution) recommandé par le fabricant de la solution anticoagulante et/ou de conservation.

III. Recommandations relatives aux procédés de préparation

Le procédé de préparation est décrit en détail : matière première, température au cours des différentes étapes de préparation, délai entre deux étapes du procédé de préparation, modalités de centrifugation, de séparation, de filtration et de conservation. Un document explicitant les conditions d'utilisation du dispositif, en précisant les tolérances limites, est fourni dans le dossier.

Si le dossier ne concerne pas une modification de la procédure de prélèvement ou de préparation, le demandeur fournit néanmoins un résumé des procédés de prélèvement ou de préparation pour faciliter l'examen du dossier.

Si une filtration est utilisée, les conditions d'utilisation du filtre sont précisées : délai s'écoulant entre le prélèvement et la filtration, température de maintien du prélèvement ou du produit intermédiaire avant filtration, amorçage et purge du filtre, température de filtration, durée et débit de filtration.

S'il existe plusieurs possibilités au niveau du procédé de prélèvement, de préparation, de conservation, chacune d'entre elles est validée séparément. A titre d'exemple, il convient de présenter une étude de validation spécifique selon que :

- la matière première est du sang total ou du sang total filtré ;
- le sang total est maintenu à une température comprise entre +2°C et +6°C ou à température comprise entre +15°C et +24°C avant filtration ;
- la matière première est un CGR issu de sang total ou issu d'aphérèse ;
- la matière première est un CP issu de sang total ou issu d'aphérèse ;
- la matière première est un plasma issu de sang total ou d'aphérèse.

Les étapes de distribution ou de délivrance peuvent être concernées lorsqu'elles ont un impact sur la qualité des PSL.

IV. Recommandations relatives aux contrôles

Les méthodes employées suivent l'état de l'art. Les méthodes de contrôles et les spécifications attendues à chaque étape du procédé de préparation sont précisées (temps s'écoulant entre la fin de la préparation et le comptage des leucocytes résiduels par exemple). De même, les méthodes de mesure employées dans les validations sont décrites ainsi que leur validation en fournissant les données chiffrées complètes des études. La validation a lieu dans la zone de valeur correspondant aux résultats étant observés pour le paramètre étudié.

On entend par échantillon de contrôle de qualité interne (CQI), le contrôle contenu dans une trousse ou à défaut, un échantillon pouvant être obtenu par répartition, en aliquotes correctement conservés, d'un échantillon déjà testé. Ceci est valable à chaque fois que le contrôle de qualité interne est mentionné ci-après.

L'ensemble des informations et des données à fournir peut être résumé comme suit :

- Description de la technique et de l'appareillage utilisé en précisant le(les) mode(s) opératoire(s) et les domaines d'application ;
- Argumentation sur l'applicabilité de la technique en fonction du liquide biologique contrôlé : sang total, plasma, sérum
- Enoncé des critères de performances et de vérification du fonctionnement de la technique :
 - Fidélité (répétabilité, reproductibilité) : vérification *in situ* (répétabilité 6 à 10 fois, reproductibilité 6 x 2-3 fois), données bibliographiques,
 - Justesse : si possible vérification *in situ* (pourcentage de recouvrement par rapport à un étalon connu, ou approche de l'exactitude par rapport à une valeur cible du contrôle qualité de l'ANSM, sinon justification d'absence d'étalon et d'impossibilité d'approche de la justesse), données bibliographiques,
 - Domaine d'analyse (étendue de mesures) : données bibliographiques, ou fiche technique, et si besoin vérification *in situ*,
 - Stabilité : données bibliographiques, fiche technique, et si besoin vérification *in situ*,
 - Linéarité : données bibliographiques et si applicable vérification *in situ* (aperçu sur le domaine avec coefficient de corrélation s'il y a lieu),
 - Sensibilité, spécificité et robustesse : données bibliographiques du fournisseur de la trousse (si elles existent pour la robustesse), pas de vérification *in situ*,
- Présentation des données chiffrées de validation de ces critères avec compilation et traitement statistique des données obtenues ;
- Présentation des résultats des contrôles de qualité interne (cartes de contrôle) et externe dans l'étendue physiologique et hors physiologique (si applicable) ;
- Conclusion sur la validation opérationnelle de la technique (aptitude ou inaptitude) au regard des limites d'acceptation prédéfinies.

De manière générale, le dossier de demande contient l'ensemble des informations sur les techniques d'analyses utilisées, en s'appuyant sur les recommandations internationales reconnues, telles que les recommandations ICH, COFRAC ou des recommandations équivalentes ainsi que sur les données chiffrées exploitées des contrôles de qualité interne et externe. Toutefois, il apparaît acceptable de disposer pour certains paramètres d'analyse des données de validation du fournisseur de la trousse et éventuellement des données de la bibliographie. Sauf lorsqu'il est impossible d'en disposer, les données exploitées du contrôle qualité interne (cartes de contrôle), ainsi que les données exploitées du contrôle qualité externe sont fournies.

La validation *in situ* du fonctionnement de la technique n'est pas nécessaire lorsque :

- Il existe des données initiales de validation du fournisseur de la trousse.
- Il existe des contrôles de performance par les demandeurs.
- Il existe des données bibliographiques renforçant les points précédents.
- Il n'y a pas de changement de technique (ou du liquide biologique contrôlé) par le demandeur par rapport aux données initiales du fournisseur de la trousse.

Enfin, les données complètes sont fournies dans les dossiers déposés pour la première fois par un demandeur, mais pas pour les dossiers déposés ultérieurement par ce même demandeur utilisant les mêmes techniques (pas de changement de technique ni des conditions de sa réalisation, mode opératoire, etc.).

Pour les dossiers déposés pour la première fois par un demandeur, il est recommandé de soumettre les données de validation des techniques comme suit :

1. *Numération sanguine (globules rouges, plaquettes), comptage des leucocytes résiduels (ex : cytométrie de flux), dosage de l'hémoglobine, de l'hématocrite, et de certaines protéines (ex : Albumine, IgA, IgM, IgG)* : données de validation en s'appuyant sur les recommandations internationales reconnues telles que les recommandations ICH, COFRAC ou des recommandations équivalentes et données exploitées du contrôle qualité interne (CQI) avec carte de contrôle, et les données exploitées du contrôle qualité externe (CQE) (à défaut, argumenter).
2. *Dosage de l'ATP intra-érythrocytaire, du 2-3 DPG* : données de répétabilité et reproductibilité et données exploitées avec la carte du CQI (si disponible) et données exploitées du CQE (à défaut, argumenter).
3. *Dosage du glucose, lactate, potassium, protides* : données de répétabilité, d'exactitude, de linéarité (bornes hautes et basses) et données exploitées du CQI avec carte de contrôle et données exploitées du CQE.
4. *Analyse de pO₂, pCO₂ et pH* : données de répétabilité, données exploitées du CQI avec la carte de contrôle et données exploitées du CQE.
5. *Dosage de l'hémoglobine dans le surnageant et pourcentage d'hémolyse (uniquement pour les CGRD)* : données de répétabilité, de linéarité (échantillon fort dilué), de limite de détection et données exploitées du CQI avec carte de contrôle.
6. *Exploration de l'hémostase (facteurs de coagulation II, V, VII, VIII, IX, X, XI, fibrinogène, antithrombine, protéines C et S ; plasminogène, α 2 antiplasmine ; TQ, TCA ; fragment 1+2 de la prothrombine, complexes TAT)* : données de validation des fournisseurs des trousse, courbe d'étalonnage *in situ* aux différentes dates de réalisation des essais versés au dossier et données exploitées des CQI et CQE (normaux et pathologiques) avec carte de contrôle.
7. *Activité de l'ADAMTS 13* : données de validation du fournisseur de la trousse.
8. *Analyse de la réponse au choc hypotonique, du volume plaquettaire moyen* : données de répétabilité et données exploitées avec la carte du CQI (si disponible).
9. *Dosage de LDH* : données de validation du fournisseur de la trousse et données exploitées avec la carte du CQI (si disponible).
10. *Dosage de β Thromboglobuline, cytokines, IL8, TNF α , PF4, P-Selectine soluble* : données de validation du fournisseur de la trousse et données exploitées avec la carte du CQI (si disponible).
11. *Dosage des fractions C3a et C5a du complément* : données de validation du fournisseur de la trousse, données exploitées avec la carte du CQI (si disponible) et données exploitées du CQE (à défaut, argumenter).
12. *Contrôle bactériologique* : pour chaque type de PSL (CGR, CP, plasma), données de sensibilité et de spécificité de la technique d'hémoculture en milieu liquide ; technique détectant une contamination de 10² germes/5 mL de PSL et ce avec des micro-organismes d'essais appropriés pour les tests de croissance et de validation (voir la pharmacopée européenne sur le choix des souches pour les essais).

Pour les dossiers déposés ultérieurement par le même demandeur avec des techniques non modifiées, il est proposé de limiter le dossier de validation aux éléments suivants :

1. Engagement de non modification des techniques depuis la précédente soumission ;
2. Référence des validations fournies dans le dossier complet précédent (N° de dossier attribué par l'ANSM, pages correspondantes aux validations des techniques) ;
3. Résumé des techniques utilisées ;
4. Données les plus récentes exploitées du CQI avec cartes de contrôle ;
5. Données les plus récentes exploitées du CQE, si applicable.

Pour les dossiers déposés ultérieurement par le même demandeur avec des techniques modifiées, les données complètes des techniques modifiées sont fournies.

V. Recommandations relatives à la validation in vitro de la qualité des PSL

Pour les dossiers de catégories A ou B, la validation est effectuée en deux phases avant l'autorisation: la première phase n'autorise pas l'utilisation des produits conformes, la seconde phase permet cette utilisation. Une troisième phase concerne le suivi après déploiement du procédé.

Pour les dossiers de catégorie C, les essais sont effectués en une seule phase avant l'autorisation.

Le détail des paramètres à valider figure dans les quatre annexes de ce document pour chacun des types de PSL.

V.1 Phase 1 : validation extensive du procédé

Elle vise à renseigner de manière extensive la qualité des PSL obtenus jusqu'à leurs dates de péremption.

Il s'agit d'une validation destructive (destruction des PSL préparés) qui concerne au moins 30 PSL. Cet effectif pourra être réduit si le PSL est préparé à partir d'un nombre important de dons (mélange). Les contrôles consécutifs sont effectués au cours de la préparation du produit fini et au cours de sa conservation.

Toute anomalie de procédure et tout résultat anormal ou manquant fait l'objet d'un argumentaire. Après évaluation favorable des données de cette phase, l'ANSM autorise la réalisation de la seconde phase de validation.

V.2 Phase 2 : validation opérationnelle du procédé en routine

Cette phase vise à démontrer la bonne faisabilité en routine du procédé évalué durant la phase 1 en garantissant le maintien de ses performances.

Il s'agit d'une validation non destructive, puisque les ETS participant à cette phase peuvent distribuer ou délivrer les PSL conformes (pour les produits déjà inscrits sur la liste mentionnée à l'article L. 1221-8 du Code de la santé publique).

L'avis définitif sur le PSL en évaluation n'est rendu qu'après une analyse des données rassemblées au terme de cette deuxième phase de validation.

En règle générale, deux ETS réalisent chacun 100 procédures dans le respect strict des conditions définies par le demandeur et correspondant à la phase 1 du dossier.

Les contrôles portent sur les caractéristiques réglementaires publiées au JORF.

Ainsi, pour les dossiers de catégorie A, les paramètres mesurés sont ceux qui apparaissent devoir figurer dans les futures caractéristiques réglementaires du nouveau PSL. Ils sont précisés à l'issue de l'évaluation de la phase 1.

Pour les dossiers de catégorie B, les paramètres contrôlés correspondent aux caractéristiques fixées dans la décision prévue par l'article L. 1221-8 du Code de la santé publique pour le PSL correspondant.

A titre d'exemple, la performance de la déleucocytation est vérifiée sur chaque PSL préparé et les ETS démontrent que, pour l'ensemble de leur production, la fréquence calculée de PSL déleucocyté (CGR, MCP, CPA) respectant la norme réglementaire (inférieure ou égale à 1×10^6) est supérieure à 97%, pour un calcul fait avec un degré de confiance de 95%.

Afin de démontrer cette conformité, le comptage des leucocytes résiduels se fait sur au moins 2 fois 100 unités consécutives de produit fini. Pour les dons d'aphérèse simple (don de 2 CGR par exemple), le comptage des leucocytes résiduels se fait sur les produits finis issus d'au moins 2 fois 100 dons. Elle est entreprise par un minimum de 2 ETS respectant rigoureusement le protocole de prélèvement, de préparation, de conservation et de contrôle du demandeur initial.

Pour le plasma, la démonstration de la conformité en termes de leucocytes résiduels peut être apportée par la soumission des résultats du contrôle qualité tous les 4 mois et pendant les 12 mois suivant la date de mise en place du procédé dans l'ETS. Les résultats s'accompagnent du descriptif d'un plan d'échantillonnage validé.

L'ANSM peut également être amenée à demander des données sur la tolérance des prélèvements par aphérèse chez les donneurs (CGR, plaquettes, plasma) à l'occasion de cette seconde phase.

Enfin, en fonction de l'objet de la demande, des données fournies dans le dossier de phase 1 et de l'évaluation qui en découle, l'ANSM peut demander des contrôles sur un ou plusieurs paramètres complémentaires, s'il apparaît que ce(ces) dernier(s) est(ont) critiques dans le procédé évalué en phase 1.

V.3 Suivi de la qualité des PSL

Ce suivi concerne les dossiers des catégories A et B.

Après l'autorisation des PSL, les opérateurs démontrent que, pour un échantillon représentatif de l'ensemble de leurs productions (1% au minimum des PSL produits sur la période), les PSL sont conformes aux caractéristiques publiées au JORF.

Afin de démontrer cette conformité, ces établissements préparateurs fournissent à l'ANSM tous les résultats de contrôle qualité interne de ces produits tous les 4 mois et pendant les 12 mois suivant la date de mise en place du procédé par ces opérateurs. Les résultats s'accompagnent du descriptif d'un plan d'échantillonnage suivi durant la période.

Dans certaines situations, l'ANSM peut demander le contrôle d'un paramètre précis avec soumission des données à une plus ou moins longue échéance. Ces données nouvelles seront évaluées par l'ANSM en vue de vérifier si l'autorisation délivrée reste valable.

Cette phase d'évaluation s'accompagne d'un plan de gestion des risques lié à la mise en production du produit autorisé. Ce plan inclut des mesures à prendre en cas d'écart détecté, lors du déploiement, par rapport à la performance ou à la sécurité des produits qui avaient été démontrés dans le dossier de validation.

V.4 Recommandations relatives au déroulement des validations

Les données provenant de plusieurs ETS peuvent être regroupées à condition d'apporter la preuve que les conditions de prélèvement, de préparation, de conservation, de contrôle ou de distribution/délivrance du (ou des) PSL sont rigoureusement identiques.

En cas d'essais comparatifs, ils sont réalisés avec des groupes d'au moins 30 échantillons consécutifs (phase 1) ou d'au moins 200 échantillons consécutifs (phase 2), sauf justification du demandeur. Une analyse statistique est effectuée avec indication claire du (ou des) tests utilisé(s), du nombre d'échantillons dans chaque groupe et du p calculé (voir aussi les recommandations relatives au traitement statistique des données).

VI. Recommandations relatives au traitement statistique des données

De manière générale, il est recommandé de :

- citer les outils logiciels et les tests statistiques utilisés, et d'en justifier le choix ;
- préciser si la méthode tient compte d'un appariement éventuel (par exemple, dosages répétés sur un même échantillon) ;
- vérifier la normalité de l'échantillon et utiliser les tests statistiques adéquats, en particulier pour les échantillons de faible effectif. Ils dépendent de la nature des variables. Les tests sont toujours bilatéraux au risque de première espèce de 5%. En cas de comparaisons multiples ou en sous-groupe, il est recommandé d'ajuster la taille du test ;
- fournir les informations ci-dessous en ne renseignant que les rubriques pertinentes. Si le demandeur utilise d'autres méthodes statistiques, son choix sera justifié.

VI.1 Comparaison de deux séries de mesures sur deux échantillons

- **Variable qualitative à classe (pourcentage de non-conforme par exemple) :**
 - o Comparaisons non appariées : tests « exacts » (Fisher (tableau 2 x 2) et modification (tableau 2 x n))
 - o Comparaisons appariées : tests de Mac Nemar (tableau 2 x 2) et extensions (test de Stuart Maxwell tableau n x n)
- **Variable quantitative (concentration en hémoglobine et concentration en leucocytes par exemple) :**
 - o Pour des données dont la normalité n'est pas vérifiée, il est recommandé l'utilisation de tests non paramétriques basés sur les rangs.
 - Comparaisons non appariées (échantillons indépendants) : test de Wilcoxon ou de Mann-Whitney (2 groupes) et test de Kruskal-Wallis (> 2 groupes)
 - Comparaisons appariées : test des rangs signés de Wilcoxon (Wilcoxon-signed rank test) et méthode de Friedman (> 2 groupes).
 - Corrélations entre deux variables quantitatives : coefficient des rangs de Spearman et test du coefficient à zéro
 - o Pour des données dont la normalité est vérifiée, il est recommandé d'utiliser :
 - Le test de t (test de student) à 2 échantillons, lorsque les échantillons sont indépendants.
 - Le test de t pairé, lorsque que les échantillons ne sont pas indépendants.

VI.2 Comparaison d'une série de mesure à une valeur cible espérée

- **Variable qualitative ou discontinue**

Test à une proportion ou test du taux de Poisson à 1 échantillon.
La valeur espérée est ici une distribution des classes : Chi2 d'adéquation.
- **Variable quantitative continue**
 - o Pour une distribution non normale, la valeur espérée est une médiane : test de Wilcoxon des rangs signés (Wilcoxon-signed rank test).
 - o Pour une distribution normale : utiliser le test de t à 1 échantillon.

VI.3 Etude de concordances (reproductibilité de la mesure)

- **Variable qualitative**
 - o statistique du Kappa de Cohen, pondéré, avec écart-type.
 - o test de Mac Nemar et dérivés pour la recherche d'un biais.
- **Variable quantitative**
 - o calcul du coefficient de corrélation intra-classe et de son intervalle de confiance.
 - o représentation graphique selon la méthode de Bland-Altman pour la recherche de biais.

CONTENU DU DOSSIER D'ÉVALUATION DES PSL

Le contenu du dossier complet est décrit ci-après pour une demande de catégorie A ou B.

Pour une demande de catégorie C, le contenu du dossier sera adapté, en tenant compte des indications spécifiques à cette catégorie.

Pour une demande de catégorie D, le courrier de demande est accompagné d'un argumentaire justifiant le caractère mineur de la modification, comparées aux données relatives au PSL et au dispositif médical existant (non modifié) qui lui est associé.

Selon la situation propre à chaque demande, il appartient au demandeur de ne renseigner que les rubriques pertinentes. Le demandeur justifie néanmoins son choix de ne pas renseigner certaines rubriques du dossier.

Le dossier de demande d'évaluation d'un produit sanguin labile se compose :

- D'un dossier administratif ;
- D'un dossier technique qui documente le produit sanguin labile sur lequel porte l'évaluation.

I. Dossier administratif

Ce dossier consiste en un courrier daté et signé qui comporte les informations suivantes :

- Nom et adresse du demandeur, ou pour les dispositifs médicaux, leur fabricant ou leur mandataire, le cas échéant;
- Nom et adresse du ou des partenaires impliqués dans la constitution du dossier ;
- Nom et coordonnées de la personne responsable du dépôt de dossier ;
- Dénomination du produit sanguin labile sur lequel porte la demande d'évaluation et du ou des dispositifs médicaux qui lui sont associés ;
- Objet de la demande en précisant la catégorie revendiquée pour le dossier ;
- Le cas échéant, mention de l'inscription du produit sur la liste mentionnée au 1° de l'article L. 1221-8 du Code de la santé publique ou la mention que ce produit a déjà été évalué par l'ANSM (rappeler la référence du dossier délivrée par l'ANSM).

II. Dossier technique

Le dossier technique comporte l'ensemble des informations nécessaires à l'évaluation du PSL concerné : données relatives à sa qualité et si nécessaire les données non-cliniques et les données cliniques.

Le dossier est constitué de 4 parties :

- Partie I : Résumé du dossier
- Partie II : Données relatives à la qualité du produit sanguin labile
- Partie III : Données non cliniques
- Partie VI : Données cliniques

Partie I : Résumé du dossier

Cette partie du dossier permet d'avoir une vision d'ensemble de la demande et comprend :

- La dénomination du PSL et du ou des dispositifs médicaux permettant d'obtenir le PSL ;
- La liste des documents fournis à l'appui de la demande ;
- La ou les revendications d'innovation ou d'amélioration ainsi que les critères d'évaluation de cette ou de ces revendications et les résultats et/ou arguments qui leur sont associés ;
- Les principales caractéristiques du PSL obtenu si celles-ci sont différentes de celles fixées dans la décision du Directeur Général de l'ANSM prise en application de l'article L. 1221-8 du Code de la Santé Publique ou un renvoi aux caractéristiques figurant dans ladite décision ;
- Les informations complémentaires sur le PSL (propriétés, indications cliniques, contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, effets indésirables, mode d'emploi et posologie) si celles-ci sont différentes des recommandations professionnelles disponibles sur le site internet de l'ANSM ; Dans le cas contraire, il est fait un renvoi à ces recommandations.
- Une description du ou des dispositifs médicaux permettant d'obtenir le PSL ;
- Une description détaillée du procédé d'obtention du PSL et des méthodes d'analyses utilisées ;
- Le protocole daté et comportant un numéro de version, fixant préalablement à l'étude, les critères d'inclusion et d'exclusion ainsi que l'attitude du demandeur vis-à-vis des éventuelles déviations ;
- Une analyse critique de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des PSL à l'appui des résultats obtenus et de leur exploitation statistique.

Partie II : Données relatives à la qualité du produit sanguin labile

Ces données visent à documenter la qualité physico-chimique et biologique du PSL, ainsi que de l'efficacité des mesures de sécurité mises en œuvre vis-à-vis des agents pathogènes transmissibles par transfusion sanguine et notamment les virus, les bactéries et les parasites (sécurité microbiologique).

Partie II-A Composition

Réceptier

Le demandeur tiendra à la disposition de l'ANSM, si nécessaire, les éléments suivants, en relation avec la qualité et la sécurité du PSL, sur la nature chimique (homopolymère, mélange de polymères, copolymère) des matériaux constitutifs de la poche en plastique souple pour le sang et les composants du sang et de ses annexes (tubulures, site de connexion, obturateur, filtre ...) :

- matériaux des récipients : composition chimique qualitative et quantitative du récipient et de ses annexes éventuelles (étiquette, colle, encre,) ;
- nature des groupements chimiques de surface à pH physiologique ;
- caractéristiques physiques : température de fusion et/ou de transition vitreuse ;
- masse molaire moyenne et distribution des masses ;
- solubilité des composants en milieu physiologique ;
- comportement du matériau à la température d'utilisation (y compris au moment de la stérilisation) ;
- modification ou absence de modification des propriétés après stérilisation ;
- mode de fermeture et d'ouverture du conditionnement ;
- étiquetage.

Lorsque le demandeur ne peut obtenir les informations relatives aux composants du ou des dispositifs médicaux pour des raisons tenant au secret de fabrication, le fabricant du dispositif médical ou le fournisseur des matériaux entrant dans la composition du dispositif médical peut adresser directement ces informations à l'ANSM.

PSL proprement dit

Le contenu du PSL est documenté à la fois par la quantité présente en substance active (ex : hémoglobine pour les CGR, plaquettes pour les CP, facteur VIII pour les plasmas etc..) et par les quantités résiduelles des autres composants.

- quantité minimale de substance active acceptable par unité :
 - Volume du PSL,
 - Contenu ou concentration en « principe(s) actif(s) ». La description quantitative est exprimée en masse, en unités internationales, en unités d'activité biologique ou en nombre, en fonction du produit concerné.
- quantité résiduelle maximale acceptable par unité :
 - Volume ou volume résiduel de la solution anticoagulante,
 - Contenu ou concentration en « autres composants » naturellement présents dans le sang et qui ne sont pas totalement éliminés lors de la préparation (ex : leucocytes résiduels dans un PSL),
 - Contenu ou concentration en « autres composants » ajoutés volontairement en quantité définie et constante lors de la préparation (ex : solution de conservation, substance servant à l'inactivation d'agents pathogènes...).

Développement

Il s'agit d'expliquer le choix et le rôle des différents constituants (substance active, autres composants naturels, autres composants ajoutés) intervenant dans la composition du PSL et le choix de son conditionnement.

Partie II-B : Données relatives au prélèvement de sang et de ses composants

Cette partie concerne la description des critères de sélection des donneurs, des conditions de prélèvement et de la technique de prélèvement (protocole de prélèvement, matériel utilisé, caractéristiques du prélèvement) ainsi que les contrôles biologiques effectués sur le prélèvement dès lors qu'ils diffèrent des règles édictées dans la réglementation en vigueur concernant la transfusion sanguine, lorsque le produit préparé pour la validation est voué à la destruction (phase 1).

Elle décrit également les dispositions participant à la réduction des risques d'erreurs de montage des dispositifs ou de mise en œuvre des procédés de prélèvement ainsi qu'à la prévention des effets indésirables liés aux prélèvements des donneurs.

Lorsque le dossier ne concerne pas une modification de la procédure de prélèvement, le demandeur fournit néanmoins un résumé des informations listées ci-dessous :

- **Origine** : sélection des donneurs, prémédication éventuelle du donneur, caractéristiques du patient en cas de transfusion autologue ;
- **Conditions et techniques de prélèvement** : description du matériel utilisé, description de la procédure de prélèvement, volume recueilli, durée de prélèvement et délai entre le prélèvement et la préparation ;
- **Contrôles biologiques effectués sur chaque prélèvement** et, si nécessaire, les contrôles particuliers ;
- **Traitement des unités de sang et de ses composants** : Réception, Traçabilité, Etiquetage, Conservation (température et durée).

Partie II-C : Données relatives à la préparation des produits sanguins labiles

Cette partie vise à décrire de manière détaillée le procédé de préparation, y compris les conditions d'étiquetage du PSL, les conditions de sa validation.

Elle décrit également les dispositions participant à la réduction des risques d'erreurs de montage des dispositifs ou de mise en œuvre des procédés de préparation.

S'il y a lieu, les contrôles effectués à chaque niveau de la préparation sont mentionnés, ainsi que la justification du choix des contrôles permettant de valider les conditions de conservation et les mentions figurant sur l'étiquette du produit.

Lorsque le dossier ne concerne pas une modification de la procédure de préparation, le demandeur fournit néanmoins un résumé des informations listées ci-dessous :

Procédé de préparation :

Il s'agit de fournir un schéma de préparation, une description détaillée de chaque étape de préparation, des locaux, du matériel utilisé, de la durée des opérations, température, quantités, liste des contrôles....

Validation du procédé de préparation :

Le procédé est validé pour chaque lieu de préparation.

Il s'agit de décrire les phases critiques du procédé en l'étayant par des résultats chiffrés sur un nombre significatif de préparations. Par exemple, le rendement de filtration pour la déleucocytation, la répartition aseptique, la lyophilisation constituent des paramètres/étapes critique à valider.

Les résultats chiffrés des contrôles d'environnement seront fournis par rapport aux normes existantes ou revendiquées. Les référentiels utilisés pour les contrôles d'environnement sont précisés.

Toute anomalie de procédure et tout résultat anormal ou manquant fait l'objet de justification et/ou d'argumentaire.

Validation de l'élimination/inactivation des agents pathogènes (si approprié) :

Lorsqu'il est revendiqué une étape d'élimination/inactivation des agents pathogènes au cours de la préparation du PSL, son efficacité est validée. Les études de validation sont réalisées à une échelle suffisante pour reproduire de manière satisfaisante les conditions réelles de production.

Validation de l'élimination et/ou de l'inactivation des virus :

Il est recommandé de se référer aux principes de la note explicative « *virus validation studies* » CPMP/BWP/268/95 disponible sur le site de l'Agence européenne du médicament (www.ema.europa.eu)

Trois points sont examinés dans l'évaluation de la sécurité virale :

- la sélection clinique des donneurs et les contrôles virologiques des dons ;
- les étapes du procédé, aptes à inactiver ou à éliminer les virus ;
- les études de validation de ces étapes par surcharge d'un titre viral connu avant l'étape à valider.

Validation de l'élimination et/ou de l'inactivation des bactéries (voir aussi page 12) :

Trois points sont examinés dans l'évaluation de la sécurité vis-à-vis des bactéries :

- la sélection clinique des donneurs et le cas échéant, les contrôles des dons ;
- les étapes du procédé, aptes à inactiver ou à éliminer les bactéries ;
- les études de validation par surcharge de bactérie à un titre connu, avant l'étape à valider.

Validation de l'élimination et/ou de l'inactivation des parasites :

Trois points sont examinés dans l'évaluation de la sécurité vis-à-vis des parasites :

- la sélection clinique des donneurs et le cas échéant, les contrôles des dons ;
- les étapes du procédé, aptes à inactiver ou à éliminer les parasites ;
- les études de validation par surcharge de parasite à un titre connu avant l'étape à valider.

Validation de l'élimination d'agents transmissibles non conventionnels :

Pour la variante de la maladie de Creutzfeldt Jakob, il est recommandé de se référer à la note explicative CPMP/BWP/CPMP/5136/03 disponible sur le site de l'Agence européenne du médicament (www.ema.europa.eu).

Partie II-D : Données relatives aux contrôles des produits sanguins labiles

Cette partie détaille les données des contrôles qualité réalisés sur les PSL et interprète les résultats obtenus. Pour chacun des paramètres contrôlés, les données individuelles sont fournies. Pour les effectifs de validation, se référer à la partie des recommandations relatives à la validation *in vitro* de la qualité des PSL.

Les contrôles englobent la vérification du respect des caractéristiques des PSL telles que fixées dans la décision de l'ANSM prévue par l'article L. 1221-8 du Code de la santé publique, la recherche de l'influence du mode de préparation sur la qualité des PSL produits, la vérification de la performance de la déleucocytation.

Les critères d'évaluation de la qualité des différents types de PSL sont détaillés en annexes à ce document :

- Annexe 1 : critères d'évaluation de la qualité des CGR
- Annexe 2 : critères d'évaluation de la qualité des MCP
- Annexe 3 : critères d'évaluation de la qualité des CPA
- Annexe 4 : critères d'évaluation de la qualité des plasmas

Les validations des techniques utilisées pour les contrôles sont fournies dans cette partie du dossier. Pour le détail des données à fournir, se référer à la partie des recommandations relatives aux contrôles.

Spécifications et essais de routine :

Contrôles des produits issus du prélèvement (si différents des contrôles prévus par la réglementation en vigueur),
Contrôles en cours de préparation,
Contrôles des composants ajoutés,
Contrôles des récipients (dispositifs des prélèvements, poches, etc.),
Contrôles des produits finis.

Données spécifiques :

Elles permettent de justifier du choix des essais de routine et comportent :

- Les résultats de validation des techniques d'analyses utilisées pour les contrôles,
- Si besoin, une analyse approfondie du produit,
- Une analyse des impuretés,
- Les méthodes d'analyse susceptibles d'être utilisées en routine de contrôle qualité,
- Les résultats des études d'interactions contenant - contenu.

Partie II-E : Données relatives à la stabilité des produits sanguins labiles

Cette partie détaille les données permettant de valider la durée proposée de péremption du PSL, ainsi que ses conditions de conservation tout au long de la chaîne transfusionnelle. Les méthodes d'analyses sont décrites si elles diffèrent de celles décrites en II-D.

Protocoles des essais dans différentes conditions d'études :

- En conditions usuelles de conservation ;
- En conditions variées de conservation : température distincte, ouverture du système clos, conditions d'utilisation, conditions de transport....

Résultats des essais aux différents stades de conservation :

- Avant préparation (si celle-ci est différée par rapport au prélèvement),
- En cours de préparation (si celle-ci comporte des étapes d'attente importantes),
- En fin de préparation : dans les conditions d'utilisation et en cas d'ouverture du système clos.

Partie III : Données non cliniques

Les données non-cliniques sont requises pour les PSL qui font intervenir des traitements physiques ou chimiques dans leur préparation ou tous autres traitements susceptibles d'apporter des impuretés chimiques ou d'induire une dénaturation des composants de ces produits.

En d'autres termes, l'évaluation non-clinique concerne le PSL pouvant contenir des impuretés ou avoir subi une dénaturation lors de sa préparation et de sa conservation. Ces impuretés peuvent provenir des différents stades de la préparation du produit ainsi que des composés éventuellement ajoutés en cours de fabrication.

Elle concerne donc la sécurité du produit, documentée aux moyens d'essais conduits chez l'animal et/ou *in vitro*. De manière générale, ces essais précèdent la première administration à l'homme du PSL en cours d'évaluation.

L'évaluation des données non-cliniques est conduite en tenant compte de deux sources d'informations :

- Le dossier relatif à la qualité du PSL qui permettra d'apprécier :
 - La nature et l'importance des impuretés chimiques présentes dans le produit fini,
 - L'éventuelle dénaturation résultant de traitements physiques ou chimiques.
- Le dossier clinique qui permettra d'évaluer, pour un PSL déjà utilisé, si son innocuité est suffisamment établie.

La toxicité est documentée, soit par le recours à des listes positives de produits reconnus pour n'être pas toxiques, soit par des données de publications scientifiques, soit par des travaux expérimentaux. Par ailleurs, les études de pharmacologie menées chez l'animal sont fonction des produits et des indications thérapeutiques envisagées.

Enfin, le demandeur peut faire référence aux données non-cliniques présentées dans d'autres dossiers, lorsque celles-ci sont suffisamment détaillées pour permettre une appréciation précise de la sécurité d'emploi du PSL sur lequel porte l'évaluation.

Pour tout produit fini faisant l'objet d'une évaluation non clinique, la liste ci-dessous indique ce qu'il est notamment renseigné :

- La toxicité par administration unique ;
- La toxicité par administration répétée en retenant une fréquence compatible avec celle du traitement chez l'homme. Au cours de cette étude, la formation d'anticorps neutralisants sera contrôlée ainsi que l'allergénicité.
- La génotoxicité : un essai de mutation sur cellules procaryotes au minimum.

A défaut, un argumentaire justifiant l'absence de l'une ou l'autre des études susmentionnées est fourni. De même, le choix des espèces animales et des doses utilisées sera argumenté. Enfin, cette liste ne prétend pas être exhaustive et d'autres études peuvent être nécessaires en fonction de la nature du PSL concerné.

Partie IV : Données cliniques

Cette partie vise à renseigner l'efficacité thérapeutique et la sécurité de l'administration du PSL dans ses conditions normales d'emploi chez l'homme, en tenant compte de la revendication de ses indications thérapeutiques.

De manière générale, les études non-cliniques mentionnées dans la partie III du contenu du dossier, précèdent les données cliniques. Ces données cliniques sont issues de recherches biomédicales portant sur un PSL.

Ces données sont à fournir lorsque le PSL est obtenu au moyen d'un procédé novateur susceptible d'induire des caractéristiques de produit fini distinctes de celles des produits utilisés par le passé (nouveau PSL).

Elle concerne tous les dossiers de catégorie A, mais également les dossiers de catégorie B, lorsque le PSL fait intervenir des traitements physiques ou chimiques dans sa préparation ; ces traitements étant susceptibles d'apporter des impuretés ou d'induire une dénaturation du produit fini.

De même, ces données sont à fournir lorsqu'il est revendiqué une utilisation clinique nouvelle du produit (procédé permettant de s'affranchir de l'irradiation en prévention de la GVH, par exemple).

L'effectif choisi pour les essais cliniques est suffisamment important (n=30 au minimum) pour permettre une exploitation statistique des résultats par rapport aux objectifs de l'étude et aux hypothèses émises.

L'investigateur prend connaissance des conclusions de ces études ainsi que de toutes les informations pertinentes connues avant le début d'un essai clinique et notamment les données relatives à la qualité et à la sécurité biologique et les résultats d'essais menés chez l'homme antérieurement. Ces éléments pourront notamment servir à justifier le type, la taille et la durée de l'essai à évaluer. Avant le démarrage des essais cliniques, tous les moyens ont été mis en œuvre pour s'assurer de la sécurité des sujets inclus dans les études.

Présentation des données cliniques

Pharmacodynamie (si pertinent)

Chaque étude comportera les éléments suivants :

- Un résumé,
- La description détaillée de l'essai (protocole),
- Les résultats (si possible présentés en tableaux) comprenant :
 - les caractéristiques de la population étudiée,
 - les résultats cliniques et biologiques pertinents pour la sécurité,
 - l'analyse des résultats.
- Les conclusions,
- Une bibliographie, si elle existe.

Pharmacocinétique (si applicable)

Les résultats des recherches sont présentés en relation avec les populations étudiées : volontaires sains, patients, groupes particuliers de patients (personnes âgées, prématurés, immunodéprimés, polytransfusés), conditions pathologiques particulières (insuffisance hépatique ou rénale, etc.).

Chaque étude comportera les éléments suivants :

- Un résumé,
- La description détaillée de l'essai (protocole),
- Les résultats (si possible présentés en tableaux),
- Les conclusions,
- Une bibliographie, si elle existe.

Expérience clinique

Description des essais cliniques

Chaque étude sera présentée avec :

- Un résumé ;
- Une description détaillée de l'étude qui a été menée et des méthodes d'analyses employées (protocole d'essai clinique) ;
- Une description détaillée des résultats finaux (et le cas échéant intermédiaires) comprenant :
 - les caractéristiques de la population étudiée ;
 - les résultats d'efficacité : suivi clinique et biologique, principaux critères d'efficacité, autres critères ;
 - les résultats cliniques et biologiques concernant la sécurité ;

- l'évaluation statistique des résultats ;
- les données tabulées sur les patients présentées de façon à pouvoir être individualisées par patient, notamment les résultats du suivi clinique et biologique.
- Les discussions éventuelles ;
- Les conclusions ;
- Seront fournis en annexe les éléments suivants :
 - le plan de recherche (si non inclus dans la description détaillée des principaux éléments de l'étude) ;
 - les fiches d'observation ou notes ;
 - toutes les données individuelles (si non incluses dans les résultats finaux) ;
 - toute bibliographie utile et les copies des publications concernant les produits ;
 - le curriculum vitae des investigateurs.

Autres essais cliniques publiés et non publiés

Tous les autres essais cliniques effectués sont décrits, *a minima* de façon synthétique, y compris les essais cliniques inachevés, en indiquant les raisons de l'arrêt de l'essai. Pour chacun des essais, il est recommandé de fournir :

- l'objectif de l'essai ;
- le lieu de déroulement de l'essai et sa durée ;
- le type d'essai : simple bras, double bras, randomisé.... ;
- les critères d'inclusion et d'exclusion des sujets ;
- les effectifs inclus pour chacun des bras et les effectifs finalement évalués (avec les raisons des exclusions) ;
- les critères primaires et secondaires retenus pour documenter l'efficacité ;
- les résultats obtenus, en particulier sur les critères primaires ;
- les données de sécurité : fréquence et gravité des effets indésirables observés ;
- toutes autres informations pertinentes.

Informations liées à la mise à disposition du produit dans d'autres pays

Si disponible, les informations de type « suivis d'hémovigilance active » avec rapport sur la fréquence des effets/événements indésirables rapportés au nombre de patients exposés sont fournis.

ANNEXE 1 : CRITERES D'EVALUATION DES CGR

I. Rappel des caractéristiques réglementaires ⁽¹⁾

	Volume (mL)	Hémoglobine (g)	Hématocrite (%)	Leucocytes	Hémolyse
CGRD	≥ 140	≥ 40 ⁽²⁾	60 - 80	≤ 1 x 10 ⁶ ⁽⁴⁾	< 0,8% ⁽⁵⁾
CGRD avec addition d'une solution supplémentaire de conservation	≥ 125	≥ 40 ⁽²⁾	50 - 70 ou 40 - 70 ⁽³⁾	≤ 1 x 10 ⁶ ⁽⁴⁾	< 0,8% ⁽⁵⁾

1 : Les caractéristiques présentées ci-dessus sont résumées à titre indicatif. Il faut se référer aux dispositions réglementaires en vigueur pour les caractéristiques exhaustives.

2 : Norme ≥ 35 g pour les CGR déplasmatisés ou cryoconservés.

3 : Déplasmatisation ou cryoconservation avec système automatisé et validé pour préparation en système clos.

4 : Les normes sont considérées comme satisfaites, si la fréquence prévisible de produits respectant cette limite est supérieure à 97% dans la production d'un ETS, lorsque la fréquence est calculée avec un degré de confiance de 95%.

5 : Norme < 0,8% de la masse globulaire à la fin de la durée de conservation.

II. Données à fournir pour un dossier de catégorie A ou B

II.1 Données relatives à la qualité

Phase 1 : évaluation extensive du procédé (voir aussi le tableau page 26)

En l'absence d'autres indications, les données listées ci-dessous sont à fournir pour au moins 30 unités consécutives de CGRD issus de sang total ou au moins 30 procédures consécutives de prélèvement pour les CGR d'aphérèse.

Respect des caractéristiques fixées par décision de l'ANSM prévue à l'article L. 1221-8 du CSP :

Les mesures à effectuer sur les 30 produits finis (CGRD) sont les suivantes :

- volume (mL),
- contenu en hémoglobine (g),
- hématocrite (%),
- contenu en leucocytes résiduels (en 10⁶),
- contenu résiduel ou concentration résiduelle en « composants ajoutés » (si approprié).

Performance de la déleucocytation (en particulier si elle est réalisée par filtration) :

Les éléments à décrire et les résultats à fournir sont les suivants :

conditions de conservation (délai, température) entre le prélèvement et la déleucocytation,

conditions de filtration (durée, débit, température),

- contenu en leucocytes résiduels avant filtration (en 10⁶),
- réduction leucocytaire (log réduction) (optionnel pour les CGR d'aphérèse),
- perte en hémoglobine (g),
- perte en volume (mL),
- hémolyse (%).

Qualité des CGRD :

Il s'agit d'études *in vitro* menées sur le produit fini et au cours de sa conservation (mesures à 4 points s'échelonnant entre le jour d'obtention du produit fini et le jour de sa péremption) pour les paramètres suivants :

- contenu en hémoglobine (g), hématocrite (%),
- dosage du potassium (mEq/L), dosage du sodium (mEq/L),
- pH, dosage du lactate (mmol/L), dosage du glucose (mmol/L),
- pO₂, pCO₂, (optionnel),
- détermination de l'hémolyse (%),
- au moins l'un des dosages suivants : ATP, 2-3 DPG, comptage du pourcentage de sphérocytes.

<p>Performance du séparateur pour les CGR d'aphérèse : Elle est investiguée par l'enregistrement du temps de prélèvement.</p> <p>Contrôle bactériologique à effectuer à J7 : Cette obligation s'applique au cas des PSL préparés à l'aide d'un système non fonctionnellement ni physiquement clos et lorsque le procédé n'a pas été validé antérieurement.</p> <p>Sécurité vis-à-vis des agents pathogènes transmissibles par transfusion sanguine (si approprié) : Pour cette partie, il convient de se reporter à la partie II-C relative au contenu de dossier d'évaluation des PSL.</p>
<p>Phase 2 : validation opérationnelle du procédé en routine</p> <p>Pour cette phase, il convient de se reporter aux recommandations relatives à la validation <i>in vitro</i> de la qualité des PSL. Les données sur la tolérance des dons par érythraphérèse sont à détailler à l'occasion de cette seconde phase. A titre d'exemple, pour les dossiers de CGR dont le caractère novateur est lié à la déleucocytation, cette seconde phase vise à démontrer la bonne performance de la déleucocytation en préparation de routine. Afin de démontrer cette conformité, le comptage des leucocytes résiduels se fait sur au moins 2 fois 100 unités consécutives de produit fini. Elle est entreprise par un minimum de 2 ETS respectant rigoureusement le protocole de prélèvement, de préparation, de conservation et de contrôle du demandeur initial.</p>
<p>Suivi de la qualité des PSL</p> <p>Pour cette phase, il convient de se reporter aux recommandations relatives à la validation <i>in vitro</i> de la qualité des PSL.</p>

II.2 Données non-cliniques

Pour ces données, il convient de se reporter à la partie III relative au contenu de dossier d'évaluation des PSL.

II.3 Données cliniques

Pour ces données, il convient de se reporter à la partie IV relative au contenu de dossier d'évaluation des PSL. Les données cliniques sont à fournir pour les dossiers de catégorie A et pour tout dossier de CGRD traité par un procédé physique ou chimique. Elles documentent la recirculation érythrocytaire chez le receveur ($n \geq 30$). De plus, en cas de dons par aphérèse, les informations relatives à la tolérance chez le donneur sont fournies en documentant, pour chacune des procédures, avant et après érythraphérèse :

- pouls et tension artérielle du donneur ;
- constantes cyto-hématologiques des donneurs (numération, formule sanguine) ;
- tout effet indésirable signalé chez le donneur ;
- méthode déployée pour le recueil de ces données de tolérance.

III. Données à fournir pour un dossier de catégorie C

En l'absence d'autres indications, les données listées ci-dessous sont à fournir pour au moins 15 unités consécutives de CGRD issus de sang total ou au moins 15 procédures consécutives de prélèvement pour les CGR d'aphérèse.

Respect des caractéristiques fixées par décision de l'ANSM prévue à l'article L. 1221-8 du CSP :

Les mesures à effectuer sur les 15 produits finis (CGRD) sont les suivantes :

- volume (mL),
- contenu en hémoglobine (g),
- hématocrite (%),
- contenu en leucocytes résiduels (en 10^6),
- contenu résiduel ou concentration résiduelle en « composants ajoutés » (si approprié).

Qualité des CGRD : études *in vitro* menées sur le produit fini et au cours de sa conservation à J1 et J42 :

- dosage du potassium (mEq/L),
- détermination de l'hémolyse (%),
- au moins l'un des dosages suivants : ATP, 2-3 DPG, comptage du pourcentage de sphérocytes.

Contrôle bactériologique à effectuer à J7 :

Cette obligation s'applique au cas des PSL préparés à l'aide d'un système non fonctionnellement ni physiquement clos et lorsque le procédé n'a pas été validé antérieurement

Concentrés de Globules Rouges : dossiers de catégories A et B

PARAMETRES	Nouveau filtre ou Nouvelle leucoréduction	Nouveau DMU	Nouvel automate de préparation	Nouvel anticoagulant	Nouvelle sol. de cons.	Extension durée conservation	Nouvel automate d'aph.	Nouvelle technique de réduction des pathogènes
Phase	destructive	destructive	destructive	destructive	destructive	destructive	destructive	Destructive
Effectif (produits finis)	30	30	30	30	30	30	30	30
Qualité du PSL : respect des caractéristiques								
Volume	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Contenu en hémoglobine	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Hématocrite	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Contenu en leucocytes résiduels	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Contenu résiduel en « composants ajoutés »								✓
Qualité du PSL : performance de la déleucocytation								
Contenu en leucocytes résiduels avant filtration	✓							
Réduction leucocytaire	✓							
Perte en hémoglobine	✓							
Perte en volume	✓							
Hémolyse	✓							
Qualité du PSL : au cours de sa conservation								
Contenu en hémoglobine	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Hématocrite	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Potassium	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Lactate	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Sodium	optionnel	optionnel	optionnel	✓	✓	✓	optionnel	✓
pCO ₂	optionnel	optionnel	optionnel	✓	✓	✓	optionnel	✓
pO ₂	optionnel	optionnel	optionnel	✓	✓	✓	optionnel	✓
pH	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Glucose	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Hémolyse	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ATP ou 2-3 DPG ou % sphérocytes	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Procédure d'aphérèse								
Temps de prélèvement							✓	
Donneur d'aphérèse								
Tension artérielle avant / après don							✓	
Pouls avant / après don							✓	
NFS avant / après don							✓	
Effets Indésirables				✓			✓	
Sécurité								
Contrôle bactériologique à J7	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Elimination / Inactivation des agents pathogènes								✓

ANNEXE 2 : CRITERES D'EVALUATION DES MCP

I. Rappel des caractéristiques réglementaires ⁽¹⁾

	Volume (mL)	pH	Contenu en plaquettes	Contenu en leucocytes
MCPSD	80 - 600 ⁽²⁾	≥ 6,4 ⁽³⁾	≥ 1,0 x 10 ¹¹	≤ 1 x 10 ⁶ ⁽⁴⁾
MCPSD-IA	300 - 420 ⁽²⁾	≥ 6,4 ⁽³⁾	2,2 – 6,0 x 10 ¹¹	≤ 1 x 10 ⁶ ⁽⁴⁾

- 1 : Les caractéristiques présentées ci-dessus sont résumées à titre indicatif. Il faut se référer aux dispositions réglementaires en vigueur pour les caractéristiques exhaustives.
- 2 : Volume tenant compte de la solution anticoagulante et de conservation..Les limites indiquées pour le MCPSD-IA ne proviennent pas des dispositions réglementaires mais des conditions approuvées lors de l'évaluation du dossier.
- 3 : pH corrigé à 22°C à la fin de la durée de conservation.
- 4 : Les normes sont considérées comme satisfaites, si la fréquence prévisible de produits respectant cette limite est supérieure à 97% dans la production d'un ETS, lorsque la fréquence est calculée avec un degré de confiance de 95%.

II. Données à fournir pour un dossier de catégorie A ou B

II.1 Données relatives à la qualité

Phase 1 : évaluation extensive du procédé (voir aussi les tableaux pages 29 et 30)

Sauf autres indications, les données listées ci-dessous sont à fournir pour au moins 30 unités consécutives de MCPSD.

Respect des caractéristiques fixées par décision de l'ANSM prévue à l'article L. 1221-8 du CSP :

Les mesures à effectuer sur les 30 produits finis (MCPSD) sont les suivantes :

- volume (mL),
- pH,
- contenu en plaquettes (en 10¹¹),
- contenu en leucocytes résiduels (en 10⁶),
- contenu résiduel ou concentration résiduelle en « composants ajoutés » (si approprié).

Performance de la déleucocytation (en particulier si elle est réalisée par filtration) :

Les éléments à décrire et résultats à fournir sont les suivants :

- conditions de filtration (délai et température de conservation entre prélèvement et déleucocytation, durée, débit, température de filtration),
- contenu en leucocytes résiduels avant filtration (en 10⁶),
- réduction leucocytaire (log réduction) (optionnel),
- contenu en plaquettes (en 10¹¹),
- perte en plaquettes (en 10¹¹),
- perte en volume (mL).

Qualité des MCPSD :

Il s'agit d'études *in vitro* menées après la préparation du produit fini et au cours de sa conservation (3 points mesurés : J0, J3 et J5) pour les paramètres suivants :

- pH,
- pO₂, pCO₂,
- dosage du glucose (mmol/L), dosage du lactate (mmol/L),
- contenu en plaquettes (en 10¹¹),
- signe de lyse plaquettaire : taux de LDH (UI/L),
- signe d'activation plaquettaire par exemple avec recherche de l'expression de la p-sélectine (ng/mL) à la surface de la membrane plaquettaire par cytométrie de flux, ou p-sélectine soluble
- indice de tournoiement,
- volume plaquettaire moyen (VPM) (fL ou µm³).

Contrôle bactériologique à effectuer à J5 :

Cette obligation s'applique au cas des PSL préparés à l'aide d'un système non fonctionnellement ni physiquement clos et

lorsque le procédé n'a pas été validé antérieurement.

Sécurité vis-à-vis des agents pathogènes transmissibles par transfusion sanguine (si approprié) :

Pour cette partie, il convient de se reporter à la partie II-C relative au contenu de dossier d'évaluation des PSL.

Phase 2 : validation opérationnelle du procédé en routine

Pour cette phase, il convient de se reporter aux recommandations relatives à la validation *in vitro* de la qualité des PSL.

A titre d'exemple, pour les dossiers de MCPS dont le caractère novateur est lié à la déleucocytation, cette seconde phase vise à démontrer la bonne performance de la déleucocytation en préparation de routine.

Afin de démontrer cette conformité, le comptage des leucocytes résiduels se fait sur au moins 2 fois 100 unités consécutives de produit fini (2 fois 100 MCPSD). Elle est entreprise par un minimum de 2 ETS respectant rigoureusement le protocole de prélèvement, de préparation, de conservation et de contrôle du demandeur initial.

Suivi de la qualité des PSL

Pour cette phase, il convient de se reporter aux recommandations relatives à la validation *in vitro* de la qualité des PSL.

II.2 Données non cliniques

Pour ces données, il convient de se reporter à la partie III du contenu de dossier d'évaluation des PSL.

II.3 Données cliniques

Pour ces données, il convient de se reporter à la partie IV du contenu de dossier d'évaluation des PSL.

Les données cliniques documentant la recirculation plaquettaire chez le receveur ($n \geq 30$) sont à fournir pour les dossiers de catégorie A et pour tout dossier de MCPSD traité par un procédé physique ou chimique. Les données disponibles sur l'étude isotopique de récupération chez des sujets sains volontaires ($n \geq 6$) sont également fournies.

III. Données à fournir pour un dossier de catégorie C

En l'absence d'autres indications, les données listées ci-dessous sont à fournir pour au moins 15 unités consécutives de MCPSD.

Respect des caractéristiques fixées par décision de l'ANSM prévue à l'article L. 1221-8 du CSP

Les mesures à effectuer sur les produits finis (MCPSD) sont les suivantes :

- volume (mL),
- pH,
- contenu en plaquettes (en 10^{11}),
- contenu en leucocytes résiduels (en 10^6),
- contenu résiduel ou concentration résiduelle en « composants ajoutés » (si approprié).

Qualité des MCPSD : études *in vitro* menées sur le produit fini et au cours de sa conservation (J0, J3 et J5)

- pH, signe de lyse plaquettaire : taux de LDH (UI/L),
- signe d'activation plaquettaire par exemple avec recherche de l'expression de la p-sélectine (ng/mL) à la surface de la membrane plaquettaire par cytométrie de flux, ou p-sélectine soluble
- indice de tournoisement,
- volume plaquettaire moyen (VPM) (fL ou μm^3).

Contrôle bactériologique à effectuer à J5 :

Cette obligation s'applique au cas des PSL préparés à l'aide d'un système non fonctionnellement ni physiquement clos et lorsque le procédé n'a pas été validé antérieurement.

Concentré de plaquettes (MCP et CPA) : dossiers de catégories A ou B

PARAMETRES	Nouveau filtre ou procédé de leucoréduction	Nouveau DMU	Nouvel automate de préparation	Nouvel anticoagulant	Nouvelle solution de conservation	Extension de la durée de conservation	Nouvel automate d'aphérèse	Nouvelle technique de réduction des pathogènes
Phase	Destructive	Destructive	Destructive	Destructive	Destructive	Destructive	Destructive	Destructive
Effectif	30	30	30	30	30	30	30	30
Qualité du PSL : respect des caractéristiques								
Volume	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
pH	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Contenu en plaquettes	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Contenu en leucocytes résiduels	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ratio plasma / solution additive de conservation					✓			✓
Contenu résiduel en « composants ajoutés »								✓
Qualité du PSL : performance de la déleucocytation								
Délai entre prélèvement et déleucocytation	✓							
Température de conservation entre prélèvement et déleucocytation	✓							
Durée de filtration	✓							
Débit de filtration	✓							
Température de filtration	✓							
Contenu en leucocytes résiduels avant filtration	✓							
Réduction leucocytaire	✓							
Perte en plaquettes	✓	✓	✓				✓	✓
Perte en volume	✓							
Qualité du PSL : au cours de sa conservation								
Contenu en plaquettes	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
pH	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
pCO ₂	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
pO ₂	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Glucose	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Lactate	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

PARAMETRES	Nouveau filtre ou procédé de leucoréduction	Nouveau DMU	Nouvel automate de préparation	Nouvel anticoagulant	Nouvelle solution de conservation	Extension de la durée de conservation	Nouvel automate d'aphérèse	Nouvelle technique de réduction des pathogènes
LDH	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
p-Sélectine	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Indice de tournoiement	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
VPM	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Procédure d'aphérèse								
Temps de prélèvement							✓	
Rendement de collecte de plaquettes							✓	
Ratio plaquettes prélevées / temps de prélèvement.							✓	
Donneur d'aphérèse								
Tension artérielle avant / après don							✓	
Pouls avant / après don							✓	
NFS avant / après don							✓	
Effets Indésirables				✓			✓	
Sécurité								
Contrôle bactériologique à J5							✓	
Elimination / Inactivation des agents pathogènes								✓

ANNEXE 3 : CRITERES D'EVALUATION DES CPA

I. Rappel des caractéristiques réglementaires ⁽¹⁾

	Volume (mL)	pH	Contenu en plaquettes	Contenu en leucocytes
CPAD	≤ 600 ⁽²⁾	≥ 6,4 ⁽³⁾	≥ 2,0 x 10 ¹¹	≤ 1 x 10 ⁶ ⁽⁴⁾
CPAD-IA	255 - 420 ⁽⁵⁾	≥ 6,4 ⁽³⁾	2,2 – 6,0 x 10 ¹¹	≤ 1 x 10 ⁶ ⁽⁴⁾

- 1 : Les caractéristiques présentées ci-dessus sont résumées à titre indicatif. Il faut se référer aux dispositions réglementaires en vigueur pour les caractéristiques exhaustives.
- 2 : Volume ne tenant pas compte du volume de la solution anticoagulante et de conservation.
- 3 : pH corrigé à 22°C à la fin de la durée de conservation.
- 4 : Les normes sont considérées comme satisfaites si la fréquence prévisible de produits respectant cette limite est supérieure à 97% lorsque la fréquence est calculée avec un degré de confiance de 95%.
- 5 : Volume tenant compte de la solution anticoagulante et de conservation. Les limites indiquées ne proviennent pas des dispositions réglementaires mais des conditions approuvées lors de l'évaluation du dossier.

II. Données à fournir pour un dossier de catégorie A ou B

II.1 Données relatives à la qualité

Phase 1 : évaluation extensive du procédé (voir aussi les tableaux pages 29 et 30)

En l'absence d'autres indications, les données listées ci-dessous sont à fournir pour tous les CPAD obtenus à l'aide d'au moins 30 procédures consécutives de prélèvement.

Respect des caractéristiques fixées par décision de l'ANSM prévue à l'article L. 1221-8 du CSP :

Les mesures à effectuer sur les 30 produits finis (CPAD) sont les suivantes :

- volume (mL),
- pH,
- contenu en plaquettes (en 10¹¹),
- contenu en leucocytes résiduels (en 10⁶),
- contenu résiduel ou concentration résiduelle en « composants ajoutés » (si approprié).

Performance de la déleucocytation (en particulier si elle est réalisée par filtration) :

Les éléments à décrire et résultats à fournir sont les suivants :

- en cas de déleucocytation par filtration : conditions de filtration (délai et température de conservation entre prélèvement et déleucocytation, durée, débit moyen, température de filtration),
- contenu en leucocytes résiduels avant filtration (en 10⁶),
- réduction leucocytaire (log réduction) (optionnel),
- contenu en plaquettes (en 10¹¹),
- si étapes de déleucocytation analysables séparément : perte en plaquettes (en 10¹¹), perte en volume (mL).

Qualité des CPAD :

Il s'agit d'études *in vitro* menées après la préparation du produit fini et au cours de sa conservation (3 points mesurés : J0, J3 et J5) pour les paramètres suivants :

- pH,
- pO₂, pCO₂,
- dosage du glucose (mmol/L), dosage du lactate (mmol/L),
- contenu en plaquettes (en 10¹¹),
- signe de lyse plaquettaire : taux de LDH (UI/L),
- signe d'activation plaquettaire par exemple avec recherche de l'expression de la p-sélectine (ng/mL) à la surface de la membrane plaquettaire par cytométrie de flux, ou p-sélectine soluble
- indice de tournoiement,
- volume plaquettaire moyen (VPM) (fL ou µm³).

Performance du séparateur :

Elle est investiguée par l'enregistrement des paramètres suivants :

- temps de prélèvement, ratio plaquettes prélevées/temps de prélèvement,
- rendement de la collecte de plaquettes (%) (nombre de plaquettes extraites dans le CPA sur le nombre total de

plaquettes ayant transité dans le séparateur durant la séparation)

Contrôle bactériologique à effectuer à J5 :

Cette obligation s'applique au cas des PSL préparés à l'aide d'un système non fonctionnellement ni physiquement clos et lorsque le procédé n'a pas été validé antérieurement.

Sécurité vis-à-vis des agents pathogènes transmissibles par transfusion sanguine (si approprié) :

Pour cette partie, il convient de se reporter à la partie II-C relative au contenu de dossier d'évaluation des PSL.

Phase 2 : validation opérationnelle du procédé en routine

Pour cette phase, il convient de se reporter aux recommandations relatives à la validation *in vitro* de la qualité des PSL. Les données sur la tolérance des dons par aphérèse sont à détailler à l'occasion de cette seconde phase. A titre d'exemple, pour les dossiers de CPA dont le caractère novateur est lié à la déleucocytation, cette seconde phase vise à démontrer la bonne performance de la déleucocytation en préparation de routine. Afin de démontrer cette conformité, le comptage des leucocytes résiduels se fait sur au moins 2 fois 100 unités consécutives de produit fini. Elle est entreprise par un minimum de 2 ETS respectant rigoureusement le protocole de prélèvement, de préparation, de conservation et de contrôle du demandeur initial.

Suivi de la qualité des PSL

Pour cette phase, il convient de se reporter aux recommandations relatives à la validation *in vitro* de la qualité des PSL.

II.2 Données non cliniques

Pour ces données, il convient de se reporter à la partie III du contenu de dossier d'évaluation des PSL.

II.3 Données cliniques

Pour ces données, il convient de se reporter à la partie IV du contenu de dossier d'évaluation des PSL. Les données cliniques sont à fournir pour les dossiers de catégorie A et pour tout dossier de CPAD traité par un procédé physique ou chimique. Elles documentent la recirculation plaquettaire chez le receveur ($n \geq 30$). De plus, les données disponibles sur une étude isotopique de récupération chez des sujets sains volontaires ($n \geq 6$) sont fournies.

Enfin, les informations pertinentes relatives à la tolérance des dons par aphérèse sont également fournies en documentant, pour chacune des procédures, avant et après cytophérèse :

- pouls et tension artérielle du donneur,
- constantes cyto-hématologiques des donneurs (numération, formule sanguine)
- tout effet indésirable signalé chez le donneur et notamment les réactions au citrate et le pourcentage de donneurs ayant dû recevoir une injection de calcium ;
- méthode déployée pour le recueil de ces données de tolérance.

III. Données à fournir pour un dossier de catégorie C

En l'absence d'autres indications, les données listées ci-dessous sont à fournir pour tous les CPAD obtenus à l'aide d'au moins 15 procédures consécutives de prélèvement.

Respect des caractéristiques fixées par décision de l'ANSM prévue à l'article L. 1221-8 du CSP : mesures à effectuer sur les 15 produits finis (CPAD)

- volume (mL),
- pH,
- contenu en plaquettes (en 10^{11}),
- contenu en leucocytes résiduels (en 10^6),
- contenu résiduel ou concentration résiduelle en « composants ajoutés » (si approprié).

Qualité des CPAD : études *in vitro* menées sur le produit fini et au cours de sa conservation (J0, J3 et J5)

- signe de lyse plaquettaire : taux de LDH (UI/L),
- signe d'activation plaquettaire par exemple avec recherche de l'expression de la p-sélectine (ng/mL) à la surface de la membrane plaquettaire par cytométrie de flux, ou p-sélectine soluble
- indice de tournoisement,
- volume plaquettaire moyen (VPM) (fL ou μm^3).

Contrôle bactériologique à effectuer à J5 :

Cette obligation s'applique au cas des PSL préparés à l'aide d'un système non fonctionnellement ni physiquement clos

et lorsque le procédé n'a pas été validé antérieurement.

ANNEXE 4 : CRITERES D'EVALUATION DES PLASMAS

I. Rappel des caractéristiques réglementaires ⁽¹⁾

	Volume (mL)	Facteur VIII (UI/mL)	Fibrinogène (g/L)	Protéines totales	Contenu en Leucocytes	Contenu en Plaquettes	Contenu en GR
PPFD	≥ 150 ⁽²⁾	≥ 0,7 ⁽⁵⁾		≥ 50 g/L	≤ 10 ⁶ /L ⁽⁷⁾		
PFCADSe	≥ 200 ⁽²⁾	≥ 0,7			≤ 10 ⁴ /L ⁽⁷⁾	≤ 25.10 ⁹ /L	≤ 6.10 ⁹ /L
PFCDS	≥ 200	≥ 0,7			≤ 10 ⁴ /L ⁽⁷⁾	≤ 25.10 ⁹ /L	≤ 6.10 ⁹ /L
PFC-SD	≥ 200	≥ 0,5	≥ 2		≤ 10 ⁴ /L ⁽⁷⁾	≤ 25.10 ⁹ /L	≤ 6.10 ⁹ /L
PLYO	≥ 210 ⁽³⁾	≥ 0,5	≥ 2				
PFC-IA	385 – 650 ⁽⁴⁾	≥ 0,5 ⁽⁶⁾	≥ 2 ⁽⁶⁾		≤ 10 ⁴ /L ⁽⁷⁾	≤ 25.10 ⁹ /L	≤ 6.10 ⁹ /L

- 1 : Les caractéristiques présentées ci-dessus sont résumées à titre indicatif. Il faut se référer aux dispositions réglementaires en vigueur pour les caractéristiques exhaustives.
- 2 : Volume ne tenant pas compte du volume de la solution anticoagulante et de conservation.
- 3 : Volume après reconstitution ne provenant pas des dispositions réglementaires mais des données approuvées lors de l'évaluation du dossier.
- 4 : Volume tenant compte du volume de la solution anticoagulante et de conservation.
- 5 : Ne concerne que le PPFd de catégorie 1.
- 6 : La norme est considérée comme satisfaisante lorsque plus de 70% des produits testés de manière unitaire sont conformes. L'échantillon doit être représentatif de la production en termes de fréquence des groupes sanguins du système ABO et pour chaque plateau technique de préparation, en termes de caractéristiques techniques et géographiques.
- 7 : Les normes sont considérées comme satisfaites si, dans la production d'un ETS, la fréquence prévisible de produits respectant cette limite est > 95% lorsque la fréquence est calculée avec un degré de confiance de 95%.

II. Données à fournir pour un dossier de catégorie A ou B

II.1 Données relatives à la qualité

Phase 1 : évaluation extensive du procédé (voir aussi les tableaux pages 36, 37, 38)

En l'absence d'autres indications, les données listées ci-dessous sont à fournir pour au moins 30 procédures consécutives de prélèvement.

Respect des caractéristiques fixées par décision de l'ANSM prévue à l'article L. 1221-8 du CSP :

Les mesures à effectuer sur les 30 produits finis sont les suivantes :

- volume (mL),
- concentration en facteur VIII (UI/mL) (mesure effectuée, après décongélation, unitairement pour les plasmas viro-inactivés préparés à partir d'un don OU sur chaque lot pour les plasmas préparés par lot OU sur un mélange d'au moins 6 unités de plasma pour le plasma à usage thérapeutique non viro-inactivés OU d'au moins 10 unités de plasma pour le plasma destiné au fractionnement),
- concentration en fibrinogène (g/L) pour les plasmas viro-inactivés,
- contenu en leucocytes résiduels avant congélation (en 10⁴ ou 10⁶ /L en fonction du type de plasmas),
- contenu en plaquettes avant congélation (en 10¹¹ /L),
- contenu en globules rouges avant congélation (en 10⁹/L),
- protéines totales après décongélation (g/L),
- contenu résiduel ou concentration résiduelle en « composants ajoutés » (si approprié).

Performance de la déleucocytation (en particulier si elle est réalisée par filtration) :

Les éléments à décrire et résultats à fournir sont les suivants :

- contenu en leucocytes résiduels (en 10⁴ ou 10⁶ par litre en fonction du type de plasmas),
- contenu en plaquettes résiduelles (en 10¹¹),
- en cas d'étapes de déleucocytation analysables séparément : réduction leucocytaire (log réduction), perte en volume (mL),
- conditions de filtration (délai et température de conservation entre prélèvement et déleucocytation, durée, débit, température, pression si filtration sous pression) et conditions particulières d'utilisation des filtres notamment pour les filtres souples (utilisation de conformateur).

Qualité des plasmas:

Toute modification présentant un caractère novateur est testée avant et après l'application de la modification afin de vérifier l'impact de celle-ci sur la qualité des PSL. Les études *in vitro* sont réalisées à différents temps :

- Avant la phase de préparation les données suivantes sont à fournir :
 - valeur initiale (T0) du facteur VIII au moment du prélèvement,
 - délai entre la fin du prélèvement et la congélation du plasma,
 - groupe sanguin ABO pour chaque plasma sur lequel porte l'évaluation.Ces points servent à déterminer le rendement en facteur VIII en dehors de l'intervention de procédé de traitement.
- Au cours de la préparation et de la conservation (4 points de contrôle obligatoires) : 1 contrôle avant l'application d'un nouveau procédé (T1) et 3 contrôles après conservation-décongélation à J1-14, à 6 mois et à 12 mois, respectivement T2, T3 et T4.
 - Contrôles à T1, T2 et T3 :
 - * Protéines plasmatiques : protéines totales (g/L), albumine et immunoglobulines (IgG, IgM, IgA) (g/L).
 - * Facteurs de coagulation : facteurs V, VIII, activité du fibrinogène, VII, II, IX, X, XI, Willebrand (antigène et activité) (UI/mL), antithrombine (% activité), protéine C et protéine S (libre de préférence) (% activité).
 - * Protéines du système fibrinolytique : plasminogène et α 2 antiplasmine (% activité).
 - * Tests de coagulation : TQ (%) et TCA (ratio).
 - * Marqueurs de l'activation de la coagulation : au moins 1 des 2 tests suivants : fragments 1+2 de la prothrombine (nmol/L), complexes TAT.
 - * Marqueur de la contamination érythrocytaire : hémoglobine plasmatique dans le produit après décongélation (uniquement à J1-14) (mg/L).
 - * Marqueur de l'activation du complément : C3a (mg/L) et C5a (μ g/L).
 - * Dosage de l'activité de l'ADAMTS 13.
 - Contrôles à T4 :
 - * dosage du facteur VIII (UI/mL).
 - * au moins un marqueur de l'activation de la coagulation (fragment 1+2 de la prothrombine, complexes TAT).

Performance du séparateur :

Elle est investiguée par l'enregistrement des paramètres suivants :

- temps de prélèvement,
- rendement de la collecte de plasma (%) (volume de plasma extrait sur le volume de plasma ayant transité dans le séparateur durant la séparation),
- ratio plasma prélevé/temps de prélèvement.

Sécurité vis-à-vis des agents pathogènes transmissibles par transfusion sanguine (si approprié) :

Pour cette partie, il convient de se reporter à la partie II-C relative au contenu de dossier d'évaluation des PSL.

Phase 2 : validation opérationnelle du procédé en routine

Pour cette phase, il convient de se reporter aux recommandations relatives à la validation *in vitro* de la qualité des PSL.

A titre d'exemple, si le caractère novateur du plasma est lié à la déleucocytation, l'ETS démontrera que pour l'ensemble de sa production, les plasmas sont conformes. Afin de démontrer la conformité en termes de leucocytes résiduels, les ETS fournissent les résultats de leur contrôle qualité tous les 4 mois et pendant les 12 mois après la date de mise en place du procédé dans l'ETS. Les résultats s'accompagnent du descriptif d'un plan d'échantillonnage validé.

Suivi de la qualité des PSL

Pour cette phase, il convient de se reporter aux recommandations relatives à la validation *in vitro* de la qualité des PSL.

II.2 Données non cliniques

Pour ces données, il convient de se reporter à la partie III du contenu de dossier d'évaluation des PSL.

II.3 Données cliniques

Pour ces données, il convient de se reporter à la partie IV du contenu de dossier d'évaluation des PSL.

Les données cliniques sont à fournir pour les dossiers de catégorie A et pour tout dossier de Plasma traité par un procédé physique ou chimique.

Les informations pertinentes relatives à la tolérance des dons par aphérèse sont également fournies en documentant, pour chacune des procédures, avant et après plasmaphérèse :

- pouls et tension artérielle du donneur,
- constantes cyto-hématologiques des donneurs (numération, formule sanguine),
- tout effet indésirable signalé chez le donneur et notamment les réactions au citrate et le pourcentage de donneurs

- ayant dû recevoir une injection de calcium ;
méthode déployée pour le recueil de ces données de tolérance.

III. Données à fournir pour un dossier de catégorie C

En l'absence d'autres indications, les données listées ci-dessous sont à fournir au moins 15 procédures consécutives de prélèvement.

Respect des caractéristiques fixées par décision de l'ANSM prévue à l'article L. 1221-8 du CSP : mesures à effectuer sur les produits finis (plasma)

- concentration en facteur VIII (UI/mL),
- concentration en fibrinogène (g/L) pour les plasmas viro-inactivés,
- protéines totales après décongélation (g/L).

Qualité des plasmas:

- marqueur de l'activation de la coagulation : au moins un des 2 tests suivants : fragments 1+2 de la prothrombine, complexes TAT,
- marqueur de l'activation du complément : C3a (mg/L) et C5a (µg/L),
- contenu résiduel ou concentration résiduelle en « composants ajoutés » (si approprié).

Plasma : dossiers de catégories A et B

PARAMETRES	Nouveau filtre ou nouvelle leucoréduction	Nouveau DMU	Nouvel automate de préparation	Nouvel anticoagulant	Extension de la durée de cons.	Nouvel automate d'aphérèse	Nouvelle technique de réduction des pathogènes
Phase	Destructive	Destructive	Destructive	Destructive	Destructive	Destructive	Destructive
Effectif	30	30	30	30	30	30	30
Qualité du PSL : respect des caractéristiques							
Volume	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Concentration en FVIII	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Contenu en leucocytes résiduels avant congélation	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Contenu en globules rouges résiduels avant congélation	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Contenu en plaquettes résiduelles avant congélation	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Protéines totales après décongélation	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Contenu résiduel en « composants ajoutés »							✓
Qualité du PSL : performance de la déleucocytation							
Délai entre prélèvement et déleucocytation	✓						
Température de conservation entre prélèvement et déleucocytation	✓						
Durée de filtration	✓						
Débit de filtration	✓						
Température de filtration	✓						
Contenu en leucocytes résiduels avant filtration	✓						
Réduction leucocytaire	✓						
Perte en volume	✓						
Qualité du PSL : au cours de sa conservation							
Concentration initiale en FVIII lors du prélèvement	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Délai entre prélèvement et congélation	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Groupe sanguin ABO	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

PARAMETRES	Nouveau filtre ou nouvelle leucoréduction	Nouveau DMU	Nouvel automate de préparation	Nouvel anticoagulant	Extension de la durée de cons.	Nouvel automate d'aphérèse	Nouvelle technique de réduction des pathogènes
Protéines totales	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Albumine	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
IgG	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
IgM	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
IgA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Facteur V	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Facteur VIII	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Activité du fibrinogène	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Facteur VII	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Facteur II	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Facteur IX	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Facteur X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Facteur XI	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Facteur de Von Willebrand: antigène	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Facteur de Von Willebrand: activité	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Antithrombine	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Protéine C	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Protéine S	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Plasminogène	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
α2 Antiplasmine	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
TQ	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
TCA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Fragments 1+2 de la prothrombine et/ou complexes TAT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Hémoglobine plasmatique après décongélation	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
C3a	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
C5a	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Activité de l'ADAMTS 13	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Procédure d'aphérèse							
Temps de prélèvement,						✓	
Rendement de collecte de plasma						✓	
Ratio plasma prélevé / temps de prélèvement.						✓	

PARAMETRES	Nouveau filtre ou nouvelle leucoréduction	Nouveau DMU	Nouvel automate de préparation	Nouvel anticoagulant	Extension de la durée de cons.	Nouvel automate d'aphérèse	Nouvelle technique de réduction des pathogènes
Donneur d'aphérèse							
Tension artérielle avant / après don						✓	
Pouls avant / après don						✓	
NFS avant / après don						✓	
Effets Indésirables				✓		✓	
Sécurité							
Elimination/Inactivation des agents pathogènes							✓