

Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation,  
néphrologie, thérapie cellulaire, produits sanguins et radiopharmaceutiques  
Pôle hémovigilance, produits sanguins, thérapie cellulaire, transplantation et radiopharmaceutiques.  
Personnes en charge : Isabelle Sainte-Marie - Muriel Fromage

### CSP PSL-DS Séance du 15 décembre 2020

#### Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Adoption de l'ordre du jour.	Adoption
1.2	Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts	Information
1.3	Adoption du CR de la réunion N°2020-03 du CSP PSL-DS du 8 septembre 2020.	Adoption
1.4	Résultats de l'enquête de satisfaction Viavoice	Information
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques hémovigilance des donneurs de sang</b>	
2.1	Avis sur des déclarations d'EIGD (effets indésirables graves donneurs) : analyse de 6 cas déclarés sur E-Fit	Discussion
2.2	EIGD type cardiaque	Information
2.3	Suivi IPD COVID-19	Information
2.4	Suivi « plasma de convalescents »	Information
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits Sanguins Labiles</b>	
3.1	<b>DM 2020.016</b> : Nouvelle référence RGB8110B (solution Intersol 500 mL) - <b>FRESENIUS KABI</b>	Information
3.2	<b>DM 2020.014</b> : Demande d'extension de la durée de conservation à -25°C, de un an à deux ans, du PFC issu d'aphérèse ou de sang total sécurisé par atténuation d'agents pathogènes par amotosalen - <b>CERUS</b>	Discussion
3.3	<b>NxPSL 19.003-C1</b> : Evaluation de phase 2 de la préparation et conservation du sang total déleucocyté sur le DMU Imuflex® WB-SP (Ref. LQG456E6) de Terumo-BCT – <b>EF5/TERUMO BCT</b>	Discussion

3.4	<b>NxPSL 19.004-C1</b> : Evaluation de phase 2 de la préparation et conservation du CGR SAG-M avec le dispositif Imuflex® WB-SP (Ref. LQG456E6) de Terumo-BCT après 7 jours de conservation du sang total déleucocyté à 4±2°C - <b>EFS/TERUMO BCT</b>	Discussion
3.5	<b>DM 2020.015</b> : Modification du procédé de préparation et de décongélation des concentrés plaquettaires cryoconservés - <b>EFS/CTSA</b>	Discussion

## Participants

L'ANSM indique que suite au contexte sanitaire (COVID-19), les membres du CSP PSL-DS ainsi que les agents de l'ANSM participant à cette séance se sont tous connectés par vidéoconférence. Mme Fromage et Mme Sainte-Marie sont présentes à l'agence.

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
Philippe CABRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Monique CARLIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Norbert FERRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Gilles FOLLEA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stefano FONTANA	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michelle GUIBERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle HERVE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Olivier JAVAUDIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christophe MARTINAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paul-Michel MERTES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Philippe PLANCON	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thomas POUGET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie SOMME	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Richard TRAINÉAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
Lotfi BOUDALI	Directeur ONCOH	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Karim BOUDJEDIR	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène DUVIGNAC	Chef d'équipe DMCDIV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sixtine DROUGARD	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muriel FROMAGE	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Marine LENZOTTI	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal MEGESSIER	Inspecteur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wahiba OUALIKENNE-GONIN	RS sécurité virale DPAI	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline RICHEZ	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Isabelle SAINTE-MARIE	Modérateur du CSP Chef d'équipe ONCOH	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Imad SANDID	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Charlotte THERY	Chef de pôle SURV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

# 1. Introduction

## 1.1 Adoption de l'ordre du jour

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

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

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
NxPSL 19.003-C1 NxPSL 19.004-C1 DM 2020.015	Somme Sophie	Salarié EFS	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
	Traineau Richard	Salarié EFS	2	Récente (< 3 ans)	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
DM 2020.015	Javaudin Olivier	Salarié CTSA	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
	Martinaud Christophe	Salarié CTSA	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

## 1.3 Adoption du CR de la séance du 8 septembre 2020

Le CR de la séance du 8 septembre a été adressé par mail le 28/09/20, pour commentaires et/ou corrections, aux six membres participants.

La version finale du CR qui a été adressée à l'ensemble des membres du comité le 02/12/20 est adoptée à l'unanimité.

# 2. Dossiers thématiques hémovigilance des donneurs de sang

2.1 Avis sur des déclarations d'EIGD (Effets Indésirables Graves Donneurs) : analyse de 6 cas déclarés sur E-Fit

2.2 EIGD cardiaques : création d'un sous-groupe du CSP qui travaillera spécifiquement sur ce sujet

2.3 Suivi Informations Post Don (IPD) COVID-19

2.4 Suivi sur le « plasma convalescent » : <https://www.euccp.dataplatform.tech.ec.europa.eu/>

# 3. Dossiers Produits Sanguins Labiles

**Nom du dossier : Nouvelle référence RGB8110B (solution Intersol 500 mL)**

Numéro de dossier	<b>DM 2020.016</b>
Demandeur	FRESENIUS
Direction produit concernée	ONCOH
Expert en charge	-

## Présentation du dossier

Actuellement Fresenius commercialise la référence DGB8110B (solution Intersol 500 mL avec Luer Lock femelle) et souhaite commercialiser une nouvelle référence RGB8110B strictement identique à la référence DGB8110B à l'exception du type de connecteur : Luer Lock mâle à la place du Luer Lock femelle.

Les documents fournis permettent de donner un avis favorable à la demande de Terumo sans sollicitation du CSP. Par conséquent, ce dossier est présenté au CSP pour information (absence de discussion, absence de vote).

## Conclusions du CSP

**Question posée :** néant

### Votes

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

### Avis relatif à la question posée

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

### Conclusions

**Avis Favorable**

### Références documentaires

Dossier demandeur

## Nom du dossier : Demande d'extension de la durée de conservation à -25°C, de un an à deux ans, du PFC issu d'aphérèse ou de sang total sécurisé par atténuation d'agents pathogènes par amotosalen

Numéro de dossier	<b>DM 2020.014</b>
Demandeurs	CERUS
Direction produit concernée	ONCOH
Expert en charge	-

## Présentation du dossier

La revendication de Cerus porte le passage de un à deux ans de la durée de conservation à -25°C du plasma congelé traité IA (PFC-IA et PFCM-IA).

Six études in vitro portant sur la qualité et la fonctionnalité du plasma servent de support à la demande. Parmi les six études, seules trois portant sur un total de 19 plasma-IA affichent une durée de conservation de 2 ans à -25°C. Les autres concernent des plasma-IA conservés un an (15 mois pour une étude) à -18°C.

Globalement, ce dossier est incomplet et ne répond pas aux exigences listées dans l'avis aux demandeurs.

## Conclusions du CSP

### Question posée :

- Est-ce que les données qualité fournies par Cerus dans le dossier d'évaluation de la conservation du plasma-IA permettent l'autorisation de l'extension de la durée de conservation à  $\leq -25^{\circ}\text{C}$  de un an à deux ans ?

Votes	
Nombre de votants	10
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	10
Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

### Conclusions

#### Avis Défavorable

Les données fournies par Cerus dans le dossier d'évaluation sont insuffisantes pour pouvoir autoriser l'extension de la durée de conservation de un à deux ans du PFC issu d'aphérèse ou de sang total sécurisé par le procédé Intercept® (PFC-IA ou PFCM-IA).

### Références documentaires

Dossier industriel demandeur

## Nom du dossier : Evaluation de phase 2 de la préparation et conservation du sang total déleucocyté sur le DMU Imuflex® WB-SP (Ref. LQG456E6) de Terumo-BCT

Numéro de dossier	NxPSL 19.003-C1
Demandeurs	EFS/TERUMO BCT
Direction produit concernée	ONCOH
Expert en charge	-

## Présentation du dossier

Pour rappel, Le sang total déleucocyté ainsi préparé et conservé sera utilisé dans l'essai clinique T-STORHM qui vise à évaluer, sur des patients en situation de choc hémorragique d'origine traumatique, la non infériorité du sang total comparativement à la transfusion séquentielle classique du pack d'urgence CGR/PFC/CP.

Il s'agit d'un dossier de catégorie B avec des modifications majeures du mode de préparation et de conservation du ST déleucocyté :

- nouveau dispositif de préparation et de conservation (Imuflex WB-SP),
- restriction du délai avant filtration (le jour du prélèvement),
- nouvelle caractéristique (préservation d'une fraction plaquettaire),
- nouvelle durée de conservation (7 jours au lieu de 21 jours).

Les données fournies dans le dossier d'évaluation de phase 1 ont permis de donner un avis favorable pour un passage en phase 2 du procédé (Avis du CSP PSL-DS 8 octobre 2019).

Le présent dossier rapporte l'ensemble des résultats obtenus lors de l'étude de phase 2 réalisée sur 2 x 100 unités de sang total réparties sur deux ETS.

Les caractéristiques du ST déleucocyté sont conformes aux exigences réglementaires (volume, hémoglobine, leucocytes résiduels).

L'estimation du rendement plaquettaire, réalisée uniquement sur un ETS montre des résultats un peu moins bons que ceux de la phase 1 mais qui restent dans les performances attendues du filtre.

## Conclusions du CSP

### Question posée :

- Est-ce que les données fournies dans les dossiers d'évaluation de phase 1 et 2 sont suffisantes et satisfaisantes pour autoriser le sang total déleucocyté préparé et conservé sur le DMU Imuflex® WB-SP (Ref. LGQ456E6) de Terumo-BCT BCT, à condition que la filtration soit réalisée le jour du prélèvement et que la durée de conservation à 4±2°C du sang total déleucocyté ne dépasse pas 7 jours ?

### Votes

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

### Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

### Conclusions

#### Avis Favorable avec question non suspensive

Les données qualité fournies dans les dossiers d'évaluation de phase 1 et de phase 2 sont satisfaisantes et permettent de donner un avis favorable à la préparation et à la conservation du sang total déleucocyté sur le DMU Imuflex® WB-SP (Ref. LGQ456E6) de Terumo-BCT, à condition que la filtration soit réalisée le jour du prélèvement et que la durée de conservation à 4±2°C du sang total déleucocyté ne dépasse pas 7 jours à compter de la date de prélèvement

Cette production constituant une nouvelle filière de préparation, elle devra faire l'objet d'un plan d'échantillonnage spécifique avec un contrôle des critères de conformité sur le sang total déleucocyté le jour ou le lendemain de sa préparation. Un bilan trimestriel et annuel des résultats de ces contrôles sera adressé à l'ANSM.

Enfin, l'ANSM souhaite que le demandeur (EFS) compare les conditions opératoires suivies par le site de Rennes et le site de Besançon lors de l'étude de phase 2 en pré-filtration, pendant la filtration (n° de lot des filtres utilisés, T° et durée de filtration, installation du DM, etc...) et en post-filtration afin de rechercher la(les) cause(s) qui pourrait expliquer la différence de fréquence des hémolyses non conformes entre les deux sites.

### Références documentaires

Dossier demandeur

## Nom du dossier : Evaluation de phase 2 de la préparation et conservation du CGR SAG-M avec le dispositif Imuflex® WB-SP (Ref. LQG456E6) de Terumo-BCT après 7 jours de conservation du sang total déleucocyté à 4±2°C

Numéro de dossier	NxPSL 19.004-C1
Demandeurs	EFS/TERUMO BCT
Direction produit concernée	ONCOH
Expert en charge	-

### Présentation du dossier

Pour rappel, Le sang total qui sera utilisé dans le cadre de l'essai clinique T-STORHM est prélevé et filtré le jour du prélèvement à l'aide du dispositif Imuflex WB-SP dont le filtre présente la particularité de permettre, en plus de la déleucocytation, la conservation d'une fraction du contenu plaquettaire initial. Le sang total déleucocyté (STD) ainsi préparé sera conservé à 4±2°C au maximum 7 jours à compter de la date de prélèvement.

Afin d'éviter une destruction massive des unités de STD non utilisées à J7, l'EFS propose d'en récupérer la fraction globulaire afin de préparer un CGR SAG-M qui réintègrera le circuit des CGR homologues de l'établissement.

Il s'agit d'un dossier de catégorie B avec des modifications majeures du mode de préparation et de conservation du CGR :

- nouveau délai et T° de conservation entre le prélèvement de ST et la préparation du CGR (8 jours à 4°C au lieu de 24 heures maximum à T° ambiante)
- nouveau dispositif de préparation et de conservation (Imuflex WB-SP),
- nouvelle durée de conservation (28 jours au lieu de 42 jours).

Les données fournies dans le dossier d'évaluation de phase 1 ont permis de donner un avis favorable pour un passage en phase 2 du procédé (Avis du CSP PSL-DS 8 octobre 2019).

Le présent dossier rapporte l'ensemble des résultats obtenus lors de l'étude de phase 2 réalisée sur 2 x 100 unités de sang total réparties sur deux ETS, sachant que les 200 CGR sont préparés à J8 à partir des STD préparés le jour du prélèvement et stockés 7 jours à 4°C.

Les caractéristiques du CGR préparé à J8 sont conformes aux exigences réglementaires pour l'hémoglobine, l'hématocrite et les leucocytes résiduels. Il en est de même pour l'hémolyse (< 0,8% pour 102 des 108 CGR testés). Cependant, les non-conformités ne sont retrouvées que sur l'un des deux sites.

L'hémolyse mesurée à J28 (péremption) sur 2x10 unités répond aux exigences réglementaires (< 0,80% pour au moins 80% de la production).

### Conclusions du CSP

#### Question posée :

- Est-ce que les données fournies dans les dossiers d'évaluation de phase 1 et 2 sont suffisantes et satisfaisantes pour autoriser le CGR SAG-M préparé à partir du sang total déleucocyté sur le DMU Imuflex® WB-SP (Ref. LQG456E6) de Terumo-BCT BCT et conservé 7 jours à 4±2°C, à condition que la filtration du sang total soit réalisée le jour du prélèvement, que la durée de conservation du CGR ne dépasse pas 28 jours à compter de la date de prélèvement et que le CGR ainsi préparé ne soit pas irradié ?

#### Votes

Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	8

Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	
<b>Avis relatif à la question posée</b>	
<i>Avis majoritaires</i>	
<i>Avis minoritaires</i>	

## Conclusions

### Avis Favorable

Les données qualité fournies dans les dossiers d'évaluation de phase 1 et de phase 2 sont satisfaisantes et permettent de donner un avis favorable à la préparation et à la conservation du CGR SAG-M préparé à partir du sang total déleucocyté sur le DMU Imuflex® WB-SP (Ref. LGQ456E6) de Terumo-BCT et conservé 7 jours à 4±2°C, à condition que la filtration du sang total soit réalisée le jour du prélèvement, que la durée de conservation du CGR ne dépasse pas 28 jours à compter de la date de prélèvement et que le CGR ainsi préparé ne soit pas irradié.

Cette production constituant une nouvelle filière de préparation, elle devra faire l'objet d'un plan d'échantillonnage spécifique avec un contrôle des critères de conformité sur le CGR le jour ou le lendemain de sa préparation ainsi qu'un contrôle de l'hémolyse à péremption (J28). Un bilan trimestriel et annuel des résultats de ces contrôles sera adressé à l'ANSM.

## Références documentaires

Dossier demandeur

## Nom du dossier : Modification du procédé de préparation et de décongélation des concentrés plaquettaires cryoconservés

Numéro de dossier	<b>DM 2020.015</b>
Demandeurs	EFS/CTSA
Direction produit concernée	ONCOH
Expert en charge	-

## Présentation du dossier

L'EFS et le CTSA souhaitent faire évoluer la procédure historique de préparation et de décongélation des CP plaquettaires cryoconservés en éliminant la quasi-totalité du surnageant contenant le DMSO avant congélation, afin de s'affranchir de l'étape de lavage après décongélation. En effet, dans ce cas, le CP décongelé est directement remis en suspension en plasma avant délivrance.

Il s'agit d'un dossier de catégorie B avec des modifications majeures du procédé actuellement utilisé.

Le protocole de l'étude, validé par le CSP PSL-DS du 19/12/2019, prévoit de travailler sur 32 CP non traités IA : 16 MCP et 16 CPA. Chaque groupe de 16 CP sera reconstitué pour moitié avec du PFCSeQ et pour moitié avec du PLYO sachant que, *a priori*, aucune différence de qualité des plaquettes n'est attendue selon la nature du plasma utilisé.

L'étude conduite par l'ETS IdF et le CTSA doit permettre de vérifier :

- La faisabilité du nouveau procédé de congélation/décongélation
- La confirmation que le DMSO résiduel dans le CP décongelé est acceptable
- La conformité des CPA et MCP décongelés aux exigences réglementaires
- Le % de récupération plaquettaire
- La qualité et le maintien du potentiel hémostatique des plaquettes *in vitro*



Les contrôles seront réalisés sur le CP de départ avant ajout du DMSO (T0), après décongélation et remise en suspension dans le plasma (T1) ainsi que sur le CP décongelé conservé 6 heures sous agitation à T° ambiante (T2).

En ce qui concerne les caractéristiques des CP, les résultats obtenus sont conformes aux exigences pour les paramètres réglementaires (volume, concentration plaquettaire, quantité de plaquettes, leucocytes résiduels).

Le rendement plaquettaire de la transformation, en moyenne de 78%, est inférieur au rendement attendu. Cependant, la quantité de plaquettes dans le produit final est conforme ( $> 2.10^{11}/U$ ).

Les données rapportées dans le dossier permettent également de suivre l'évolution des paramètres biochimiques, des paramètres fonctionnels (viscoélastométrie) et des marqueurs de l'activation plaquettaire.

Enfin, sachant qu'en moyenne 81 mL d'une solution de DMSO à 30% v/v est ajoutée au CP de départ, un dernier paramètre important a été mesuré : le DMSO résiduel présent dans le produit final (CP décongelé et remis en suspension dans du plasma). La quantité moyenne retrouvée dans le produit final est égale à 2,5g/unité.

## Conclusions du CSP

### Questions posées :

- Les données fournies sont-elles suffisamment satisfaisantes pour répondre favorablement à la demande conjointe de l'EFS et du CTSA concernant le nouveau mode de préparation et de décongélation des concentrés plaquettaires cryoconservés, à savoir : élimination du DMSO en précongélation, congélation du CP sous forme concentrée et remise en suspension après décongélation soit dans un PFCSeQ-AB, soit avec un PLYO (groupe universel) sachant que cette technique est applicable uniquement au CPA et MCP n'ayant pas subi au préalable de traitement d'atténuation des pathogènes et que le délai entre le prélèvement et la congélation doit être au maximum de 24 heures pour les CPA et de 48 heures pour les MCP ?
- Sachant qu'une évaluation de phase 2 n'a pas été jugée nécessaire car il s'agit d'un PSL « confidentiel » (une centaine de préparation par an), un suivi spécifique est-il nécessaire dès lors que la technique sera mise en place ?

Votes	
Nombre de votants	6
Nombre d'avis favorables	6
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

## Conclusions

### Avis Favorable

Les données fournies dans le dossier d'évaluation sont satisfaisantes et permettent de donner un avis favorable au nouveau mode de préparation et de décongélation des concentrés plaquettaires cryoconservés. Cette technique est applicable uniquement au CPA et MCP n'ayant pas subi au préalable de traitement d'atténuation des pathogènes. De plus, le délai entre le prélèvement et la congélation doit être au maximum de 24 heures pour les CPA et de 48 heures pour les MCP.

L'implémentation de la technique devra être accompagnée d'une part, d'une mesure systématique de la quantité de plaquettes (QPA) dans le CP de départ ainsi que de la concentration plaquettaire et de la QPA dans le produit final reconstitué ; ce qui permettra de suivre les rendements plaquettaires et d'autre part, de la mise en place d'un registre de suivi des patients transfusés avec un(des) CP cryoconservé(s), comme cela existe déjà pour les concentrés de granulocytes dans lequel des éléments cliniques (en particulier de

tolérance), les numérations plaquettaires avant et après transfusion et toute autre donnée jugée pertinente par l'opérateur pourraient être recueillis.

#### Références documentaires

Dossier demandeur

## 4. Divers

---

Planning prévisionnel des CSP PSL-DS en 2021 : 18 mars, 17 juin, 23 septembre, 14 décembre