

Compte-rendu

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 - Nadra Ounnoughene

CSP PSL Séance du 19 décembre 2019

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
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°2019-01 du CSP PSL DS du 8 octobre 2019.	Adoption
2.	Dossiers thématiques hémovigilance des donneurs de sang	
2.1	Avis sur des déclarations d'EIGD (effets indésirables graves donneurs) : analyse de 9 cas déclarés sur E-Fit	Discussion
3.	Dossiers Produits Sanguins Labiles	
3.1	DM-2019.009 : Changement de spécification pour la concentration d'amotosalen résiduel dans les concentrés plaquettaires traités Intercept - CERUS	Discussion
3.2	DAS-2019.002 : Demande d'avis scientifique pour un nouveau mode de préparation et de décongélation des concentrés plaquettaires cryoconservés - EFS/CTSA	Discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres (en raison des grèves dans les transports, seuls Mme Guibert et Mr Traineau étaient présents à l'ANSM. Les autres membres ont participé à la séance par conférence téléphonique)			
Georges ANDREU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe CABRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Monique CARLIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Norbert FERRE	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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Philippe PLANCON	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Thomas POUGET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie SOMME	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Richard TRAINEAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM (L'ensemble des participants étaient présents à l'ANSM)			
Lotfi BOUDALI	Directeur ONCOH	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Karim BOUDJEDIR	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hélène DUVIGNAC	Chef d'équipe DMCDIV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sixtine DROUGARD	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Muriel FROMAGE	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal MEGESSIER	Inspecteur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nadra OUNNOUGHENE	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 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
DAS 2019.002	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"/>
	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"/>

1.3 Adoption du CR de la séance du 8 octobre 2019

Le CR est adopté à l'unanimité

Dossiers

Nom du dossier : Changement de spécification pour la concentration d'amotosalen résiduel dans les concentrés plaquettaires traités Intercept

Numéro de dossier	DM-2019.009
Demandeur	CERUS
Direction produit concernée	ONCOH
Expert en charge	-

Présentation du dossier

En France, depuis novembre 2017, les concentrés plaquettaires collectés par aphérèse (CPA) ou issus d'un mélange de couches leuco-plaquettaires (MCP) en solution de conservation sont traités par le procédé INTERCEPT Blood System (Inactivation des pathogènes par amotosalen/UVA) grâce aux trois dispositifs suivants commercialisés par CERUS et autorisés par l'ANSM : INTERCEPT SV (Small Volume), INTERCEPT LV (Large Volume) et INTERCEPT DS (Dual Storage).

A noter que le kit INTERCEPT TS (Triple Storage) marqué CE n'a pas fait l'objet d'une demande d'autorisation en France.

Cerus a adressé le 16/10/2019 à l'ANSM, un dossier « Intercept Blood System for platelets : change in specification for residual amotosalen post-CAD » dans lequel un changement de spécification pour la concentration maximale d'amotosalen résiduel (passage de 2 à 7,5 µM) est revendiqué pour six « types » de concentrés plaquettaires (CP) en fonction du milieu de suspension des plaquettes et du DM utilisé : CP en solution de conservation traités par SV, LV, DS ou TS et CP en 100% plasma traités par LV ou DS. En France, actuellement, seuls les CP en solution de conservation traités par SV, LV ou DS sont autorisés.

L'ANSM présente l'argumentaire de Cerus à l'appui de ce changement ainsi qu'un résumé des données disponibles dans les études non-cliniques, cliniques et issues de plus de 10 ans de surveillance post commercialisation montrant que la qualité des plaquettes *in vitro*, l'efficacité des plaquettes *in vivo* et la sécurité des patients exposés à des transfusions répétées de CP ne sont pas impactées par le changement proposé.

A noter que Cerus a soumis le dossier au TUV SUD (Organisme Notifié Allemand) pour approbation. L'avis QSU de l'HPRA (Autorité Compétente irlandaise) est sollicité par le TUV. L'HPRA rendra son rapport courant janvier 2020.

L'ANSM présente également le bilan des contrôles qualité internes de l'EFS concernant les taux d'amotosalen résiduel durant la période du 01/11/2017 au 07/12/2019. L'analyse des 8632 résultats rapportés montre que le procédé est bien maîtrisé par l'opérateur et que les taux d'amotosalen résiduel sont largement en-deça des exigences réglementaires françaises (taux ≤ 2µM pour au moins 95% de la production).

Conclusions du CSP

Question posée : Est-ce que les données fournies par Cerus à l'appui de sa demande sont suffisantes et satisfaisantes ? Des études complémentaires sont-elles nécessaires ?

Le CSP PSL-DS se conformera à l'avis final qui sera rendu par l'Organisme Notifié auprès duquel le dossier a été déposé, à savoir le TUV SUD.

Aucune étude supplémentaire en complément de celles figurant dans le dossier n'est requise. Néanmoins, les membres du CSP souhaiteraient, dans la mesure du possible, avoir accès au rapport d'évaluation de l'Autorité Compétente Irlandaise sur la partie non clinique du dossier.

En ce qui concerne les exigences réglementaires françaises - sur le taux d'amotosalen résiduel présent dans les CPA et les MCP traités Intercept® - qui figurent dans la Liste et Caractéristiques des Produits Sanguins Labiles, la faisabilité et la pertinence d'une modification du NQL (Niveau de Qualité Limite) sera discutée avec les opérateurs.

Votes	
Nombre de votants	9
Nombre d'avis favorables	9
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Avis Favorable

Références documentaires

Dossier industriel demandeur

Nom du dossier : Demande d'avis scientifique pour un nouveau mode de préparation et de décongélation des concentrés plaquettaires cryoconservés

Numéro de dossier	DAS-2019.002
Demandeurs	EFS et CTSA
Direction produit concernée	ONCOH
Expert en charge	-
Evaluateur en charge	

Présentation du dossier

Il s'agit d'une demande d'avis scientifique sur un projet de protocole d'étude pour l'évaluation d'un changement majeur du procédé de préparation des plaquettes cryoconservées en vue du dépôt d'un dossier de catégorie B.

Actuellement, la préparation d'un CP cryoconservé consiste à ajouter une solution de DMSO au CP qui est ensuite congelé à - 80°C. La décongélation du CP est suivie d'une centrifugation. Le surnageant éliminé est remplacé par une solution de conservation de plaquettes.

L'EFS et le CTSA souhaitent faire évoluer cette procédure historique en éliminant la quasi-totalité du surnageant contenant le DMSO avant congélation. Dans ce cas, le CP décongelé est remis en suspension en plasma avant délivrance. Selon l'EFS, cette nouvelle procédure permettra d'une part de réduire le temps de mise à disposition du CP cryoconservé et d'autre part de réduire la perte en plaquettes.

L'étude conduite par l'ETS IdF et le CTSA sur 32 CP (16 CPA et 16MCP) 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

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 (T2).

Conclusions du CSP

Question posée : Est-ce que le protocole proposé est satisfaisant pour une étude de phase 1 ?

Le protocole d'évaluation de phase 1 d'un nouveau mode de préparation et de décongélation des concentrés plaquettaires cryoconservés (protocole CTE-PSL 2019.010, version 4 du 02/12/2019) soumis à l'ANSM est satisfaisant et n'appelle pas de remarque de la part du CSP PSL.

Néanmoins, les tableaux récapitulatifs des méthodes analytiques (point 11.4.3 page 16) et des équipements de contrôle de qualité (annexe 1, page 19) qui seront utilisés dans le cadre de cette évaluation doivent être complétés et adressés à l'ANSM dès que possible.

Enfin, si l'automate d'hématologie utilisé pour la numération plaquettaire fournit des données qualitatives pertinentes sur l'état d'activation des plaquettes, alors ces données pourront être ajoutées au dossier d'évaluation.

Votes

Nombre de votants	5
Nombre d'avis favorables	5
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 EFS /CTSA demandeurs