

Numero unique de document : GT112014053
 Date document : 24/12/2014
 Direction :BIOVAC
 Pôle : PSL
 Personnes en charge : Laurent Aoustin, Elodie Pouchol

Groupe de Travail « Produits Sanguins » – GT 11

Séance du 24/09/2014 de 14 :00 à 18 :00 en salle 3

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé	Copie
Georges ANDREU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jacques BIENVENU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Guillaume FEVRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Michelle GUIBERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hind IRAQI BENNANI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Régine LAPEGUE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Victoire LOVI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pierre MONCHARMONT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
André RAPAILLE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sylvie SCHLANGER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-Daniel TISSOT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Richard TRAINÉAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Assia ALLALOU	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laurent Aoustin	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nicolas FERRY	Directeur BIOVAC	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Jean-Claude HAAG	Inspecteur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dominique LABBE	Directrice adjointe BIOVAC	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Elodie POUCHOL	Présidente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne-Charlotte SAILLY	Chef de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Programme de séance

	Sujets abordés	Action
1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour.	adoption
1.2	Adoption du CR de la réunion N° 2014-04 du Groupe de travail « Produits Sanguins » du 24 juin 2014.	adoption
2.	Dossiers Produits	
2.1	Evaluation de la conservation du Mélange de concentrés de plaquettes issu de sang total avec addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide traité pour atténuation d'agents pathogènes par Riboflavine à l'aide du système Mirasol (dossier de catégorie A).	discussion
2.2	Evaluation de la conservation du concentré de plaquettes déleucocyté issu d'aphérèse avec addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide traité pour atténuation d'agents pathogènes par Riboflavine à l'aide du système Mirasol (dossier de catégorie A).	discussion
2.3	Demande d'avis scientifique pour le plasma thérapeutique issu de sang total, viro-atténué par le procédé Theraflex MB Plasma en France.	discussion
2.4	Dossier de modification mineure - Evolution de la poche de solution anticoagulante ACD-A (dossier de catégorie D).	discussion
2.5	Dossier de modification mineure - Evolution du filtre à sang total BioR IN A2BE0352 (dossier de catégorie D).	discussion
2.6	Dossier de modification mineure - Evolution des filtres Bioflex CGR A2BG0090 et Bioflex plasma A2FG0030 (dossier de catégorie D).	discussion
3.	Tour de Table	

Déroulement de la séance

1.1. Adoption de l'ordre du jour	L'ordre du jour a été adopté sans modification.
1.2. Adoption du compte-rendu de la réunion n°2014-04 du 24 juin 2014	Adopté sans modification.

2. Dossiers Produits	
2.1 Nom du dossier	Evaluation de la conservation du Mélange de concentrés de plaquettes issu de sang total avec addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide traité pour atténuation d'agents pathogènes par Riboflavine à l'aide du système Mirasol (dossier de catégorie A).
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
TISSOT Jean-Daniel		Conseil ponctuel produit (2.4.IP-AC)	2	31/12/2013	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input checked="" type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input checked="" type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Références documentaires
Dossier

Présentation de la problématique
Il s'agit d'une demande concernant les mélanges de concentrés de plaquettes (MCP) en solution additive de conservation traités pour inactivation des agents pathogènes par ajout de riboflavine et traitement UV. Elle concerne les données qualité, sécurité et efficacité de ce produit. Ce dossier fait suite à une demande similaire pour les CPA conservés en 100% plasma, ayant déjà fait l'objet d'un avis en 2009.

Questions posées	Est-ce que les données qualité versées sont satisfaisantes ?
	Est-ce que les données cliniques versées depuis le dossier antérieur sont de nature à modifier l'avis précédent ?

Votes	
Nombre de votants sur nombre global	9
Nombre d'avis favorables	9
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	Mesure d'instruction Les données cliniques versées ne sont pas suffisantes. En effet, parmi toutes les études nouvellement versées, aucune ne présente un bras de référence à proprement parler. Elles sont également toutes monocentriques, uniquement observationnelles avec un nombre de patients inclus relativement faible. Les CPA Mirasol présentent des modifications significatives traduisant une activation plaquettaire supérieure à ce que l'on observe habituellement avec les CP non traités. Cette observation devra être contrebalancée par la fourniture par le demandeur de données cliniques permettant de conclure que les CP Mirasol répondent aux attentes en matière de transfusion prophylactique et curative de plaquettes, et que les effets indésirables

observés ne diffèrent pas qualitativement ni quantitativement de ceux observés avec les CP autorisés.

Il est donc indispensable de disposer des résultats finaux d'une des deux études rigoureuses annoncées, avec tirage au sort de patients entre des CP de référence et des CP Mirasol.

Un argumentaire devra être versé pour chacun des éléments suivants :

- La numération des leucocytes résiduels a été réalisée après traitement Mirasol alors que le protocole prévoyait de le réaliser avant traitement. Le traitement pourrait influencer sur la qualité des leucocytes et donc affecter leur numération. De plus, l'ajout de riboflavine a un effet de dilution sur les leucocytes résiduels.
- Les documents versés pour le contrôle bactériologique décrivent une procédure prévue pour des produits de thérapie cellulaire, avec un volume d'échantillon de 1 mL. Ce volume d'échantillon est trop faible pour pouvoir mettre en évidence une contamination bactérienne faible dans un produit sanguin labile. Le volume usuellement recommandé est de 4 à 8 mL par flacon. En effet, la sensibilité de la détection des contaminations bactériennes est entre autre reliée au volume de l'échantillon.
- Par ailleurs, le dossier fourni ne répond pas aux demandes précédemment faites par l'Afssaps, en particulier, aucune précision n'est fournie sur la qualité de la riboflavine.

Avis minoritaires

Proposition d'action :	Par	Échéance

2.2 Nom du dossier	Evaluation de la conservation du concentré de plaquettes déleucocyté issu d'aphérèse avec addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide traité pour atténuation d'agents pathogènes par Riboflavine à l'aide du système Mirasol (dossier de catégorie A).
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
TISSOT Jean-Daniel		Conseil ponctuel produit (2.4.IP-AC)	2	31/12/2013	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input checked="" type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input checked="" type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Références documentaires
Dossier

Présentation de la problématique
Il s'agit d'une demande concernant les concentrés de plaquettes d'aphérèse (CPA) en solution additive de conservation traités pour inactivation des agents pathogènes par ajout de riboflavine et traitement UV. Elle concerne les données qualité, sécurité et efficacité de ce produit. Ce dossier fait suite à une demande similaire pour les CPA en 100% plasma, ayant déjà fait l'objet d'un avis en 2009.

Questions posées	
	Est-ce que les données qualité versées sont satisfaisantes ?
	Est-ce que les données cliniques versées depuis le dossier antérieur sont de nature à modifier l'avis précédent ?

Votes	
Nombre de votants sur nombre global	9
Nombre d'avis favorables	9
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	<p>Mesure d'instruction</p> <p>Les données cliniques versées ne sont pas suffisantes. En effet, parmi toutes les études nouvellement versées, aucune ne présente un bras de référence à proprement parler. Elles sont également toutes monocentriques, uniquement observationnelles avec un nombre de patients inclus relativement faible.</p> <p>Les CPA Mirasol présentent des modifications significatives traduisant une activation plaquettaire supérieure à ce que l'on observe habituellement avec les CP non traités. Cette observation devra être contrebalancée par la</p>

fourniture par le demandeur de données cliniques permettant de conclure que les CP Mirasol répondent aux attentes en matière de transfusion prophylactique et curative de plaquettes, et que les effets indésirables observés ne diffèrent pas qualitativement ni quantitativement de ceux observés avec les CP autorisés.

Il est donc indispensable de disposer des résultats finaux d'une des deux études rigoureuses annoncées, avec tirage au sort de patients entre des CP de référence et des CP Mirasol.

Un argumentaire devra être versé pour chacun des éléments suivants :

Le rappel des caractéristiques en page 4 du rapport précise que le contenu minimal en plaquettes est de 1.10^{11} , alors que dans les caractéristiques du CPAD, le contenu minimal est de 2.10^{11} .

Le pH est conforme aux normes, mais il est relativement bas à J3 et à J5 par rapport aux données publiées pour d'autres produits plaquettaires et par rapport aux études Mirasol précédentes.

L'indice de tournoiement est acceptable pour une distribution à J1 mais se dégrade à J3 et encore plus à J5.

Toutes les études portant sur les CP Mirasol ont montré une augmentation de la glycolyse due au traitement UV / mirasol. Cependant, les résultats obtenus à J5 (pour certains produits dès J3) sont extrêmement bas, même pour des plaquettes conservées en solution additive. Aucune publication ne relève des taux aussi bas. Les conséquences de cet « épuisement » du glucose pourraient entraîner de graves lésions des mitochondries (apoptose), cependant l'acétate du milieu SSP pourrait le remplacer.

Le VPM augmente suite au traitement, puis continue à augmenter au cours de la conservation de manière significative. L'augmentation du volume plaquettaire moyen est le signe indirect d'une dégradation des fonctions plaquettaires. Il est reconnu que les solutions de conservation provoquent une augmentation du VPM, qui n'évolue pas ensuite au cours de la conservation. Dans le cas des CPA Mirasol, l'augmentation de VPM se poursuit au cours de la conservation. Les conclusions suivantes : « les différences statistiques significatives observées n'apparaissent pas suffisamment importantes pour être le révélateur d'une modification notable de la morphologie. » devront être justifiées.

Les résultats de la LDH présentent une diminution significative entre J3 et J5, ce qui n'est pas connu dans la littérature. Ces résultats du taux de LDH pourraient être le signe d'une préservation des CP Mirasol de la lyse plaquettaire, s'ils étaient accompagnés d'autres signes tels qu'un maintien d'un VPM bas ou l'absence de signes d'activation. *A priori*, ce n'est pas le cas, aussi ces résultats méritent d'être explorés pour notamment savoir s'il existe un lien réel avec la riboflavine ou ses métabolites après traitement et cette faible concentration de LDH.

Les valeurs de la p-sélectine soluble augmentent d'un facteur 7 entre J1 et J5. Les conclusions suivantes : « ces résultats n'indiquent pas d'activation anormale des plaquettes au cours du temps » devront être justifiées.

Les CP Mirasol contiennent de la riboflavine résiduelle, ce qui représente pour un volume moyen de CP de 400 mL, un apport direct dans le sang non négligeable de riboflavine. Un argumentaire devra être versé pour expliquer l'impact potentiel de cet apport chez le receveur.

Avis minoritaires

Proposition d'action :	Par	Échéance

2.3 Nom du dossier	Demande d'avis scientifique pour le plasma thérapeutique issu de sang total, viro-atténué par le procédé Theraflex MB Plasma en France.
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
RAPAILLE André		Art./ congrès produit concurrent (2.5.CF-INT)	2	31/07/2012	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires
Dossier

Présentation de la problématique
Il s'agit d'une demande d'avis scientifique au sujet du protocole d'évaluation du plasma issu de sang total traité par Bleu de Méthylène (dossier positionné en catégorie A).

Question posée	Le protocole d'évaluation est-il satisfaisant ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		9
Nombre d'avis favorables		9
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	<p>Le positionnement en catégorie A du dossier est correct. Lors de la seconde phase d'évaluation destructive, la variabilité entre EFS devra également être vérifiée afin d'évaluer la variabilité inter-laboratoires et inter-production.</p> <p>Le positionnement en catégorie A impose, une fois que les données qualité auront été jugées satisfaisantes, de fournir des données cliniques brutes obtenues dans le cadre d'un essai réalisé en France ou à l'étranger selon les conditions suivantes : équivalence avec le plasma de référence sur une indication majeure du plasma, obtenues avec une méthodologie robuste : 2 bras cliniques au moins testés en aveugle avec randomisation.</p> <p>Ces données cliniques permettront d'évaluer l'efficacité du plasma traité à l'aide de la nouvelle source de Bleu de méthylène combinée au nouvel illuminateur. La sécurité devra être documentée à l'aide de données d'hémovigilance internationales obtenues dans les nouvelles conditions (nouvelle source de bleu de méthylène, plasma issu de sang total).</p>	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

2.4 Nom du dossier	Dossier de modification mineure - Evolution de la poche de solution anticoagulante ACD-A (dossier de catégorie D).
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
ANDREU Georges		Conseil ponctuel produit (2.4.IP-AC)	2	31/12/2012	Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Références documentaires
Dossier

Présentation de la problématique
Il s'agit d'une demande de modification mineure portant sur la poche de solution anticoagulante ACD-A utilisé lors d'aphérèse donneur.

Question posée	Les modifications apportées aux poches de solution ACD-A sont-elles mineures ?
Votes	
Nombre de votants sur nombre global	8
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	Avis favorable La description des modifications apportées aux poches de solution anticoagulante permet de confirmer l'aspect mineur de ces dernières. En conséquence, il n'est pas nécessaire de déposer de dossier spécifique relatif aux PSL préparés avec les dispositifs ainsi modifiés.
<i>Avis minoritaires</i>	
Proposition d'action :	Par _____ Échéance _____

2.5 Nom du dossier	Dossier de modification mineure - Evolution du filtre à sang total BioR IN A2BE0352 (dossier de catégorie D).
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
ANDREU Georges		Conseil ponctuel produit (2.4.IP-AC)	2	31/12/2012	Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Références documentaires
Dossier

Présentation de la problématique
Il s'agit d'une demande de modification mineure portant sur la procédure de stérilisation du filtre à sang total BioR IN A2BE0352.

Question posée	Les modifications apportées aux filtres BioR IN A2BE0352 sont-elles mineures ?
Votes	
Nombre de votants sur nombre global	8
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	Avis favorable La description des modifications apportées à la procédure de stérilisation du filtre à sang total BioR IN A2BE0352 permet de confirmer l'aspect mineur de ces dernières. En conséquence, il n'est pas nécessaire de déposer de dossier spécifique relatif aux PSL préparés avec les dispositifs ainsi modifiés.
<i>Avis minoritaires</i>	
Proposition d'action :	Par _____ Échéance _____

2.6 Nom du dossier	Dossier de modification mineure - Evolution des filtres Bioflex CGR A2BG0090 et Bioflex plasma A2FG0030 (dossier de catégorie D).
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
ANDREU Georges		Conseil ponctuel produit (2.4.IP-AC)	2	31/12/2012	Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Références documentaires
Dossier

Présentation de la problématique
Il s'agit d'une demande de modification mineure portant sur la procédure de découpe et d'assemblage du pré-filtre présent dans les filtres à CGR et à plasma Bioflex.

Question posée	Les modifications apportées aux filtres Bioflex CGR A2BG0090 et Bioflex plasma A2FG0030 sont elles mineures ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		8
Nombre d'avis favorables		8
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Mesure d'instruction La description des modifications ne permet pas de confirmer l'aspect mineur des modifications apportées à la constitution du préfiltre intégré dans les filtres Bioflex CGR A2BG0090 et Bioflex plasma A2FG0030. Un argumentaire devra être fourni pour appuyer l'affirmation que le changement du nombre de couche et du rapport entre la masse et la surface de filtration n'altère pas les performances de la préfiltration.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance