

Numero unique de document : GT112014043  
 Date document : 23/12/2014  
 Direction :BIOVAC  
 Pôle : PSL  
 Personnes en charge : Laurent Aoustin, Elodie Pouchol

## Groupe de Travail « Produits Sanguins » – GT 11

Séance du 24/06/2014 de 14 :00 à 18 :00 en salle A013

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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Richard TRAINEAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Assia ALLALOU	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>	
Audrey SERRA	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

## Programme de séance

	Sujets abordés	Action
<b>1.</b>	<b>Audition de l' EFS et du CTSA</b>	
1.1	Evolution de la norme en facteur VIII pour le plasma frais congelé déleucocyté sécurisé par quarantaine.	information
1.2	Evolution de l'avis aux demandeurs pour la validation des techniques de contrôle.	information
<b>2.</b>	<b>Introduction</b>	
2.1	Adoption de l'ordre du jour.	adoption
2.2	Adoption du CR de la réunion N° 2014-03 du Groupe de travail « Produits Sanguins » du 20 mai 2014.	adoption
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits</b>	
3.1	Demande d'avis scientifique au sujet du protocole de l'essai clinique CLI 00076 randomisé contrôlé pour évaluer l'efficacité et la sécurité des CGR S-303 chez des patients atteints de Thalassémie majeure et nécessitant des transfusions chroniques.	discussion
3.2	Dossier d'évaluation en vue d'autoriser le concentré de plaquettes d'aphérèse déleucocyté inactivé à l'aide du procédé Théraflex UV-Platelets (CPAD-UV) (dossier de catégorie A).	discussion
3.3	Dossier de modification mineure - Création du kit de sang total WBT436KCF 4 poches – dérivant du kit précédemment approuvé en 2005 de référence WBT434CF3(dossier de catégorie D).	discussion
<b>4.</b>	<b>Tour de Table</b>	

## Déroulement de la séance

<b>1. Audition de l' EFS et du CTSA</b>	
	Evolution de la norme en facteur VIII pour le plasma frais congelé déleucocyté sécurisé par quarantaine.
	Evolution de l'avis aux demandeurs pour la validation des techniques de contrôle.
<b>2.1. Adoption de l'ordre du jour</b>	L'ordre du jour a été adopté avec ajout par l'ANSM d'un point supplémentaire d'information au sujet de la notice d'utilisation du dispositif de décongélation Barkey Plasmatherm : Adopté sans modification.
<b>2.2 Adoption du compte-rendu de la réunion n°2014-03 du 20 mai 2014</b>	Adopté avec modifications reçues après relecture et présentées en séance.

<b>3. Dossiers Produits</b>	
<b>3.1 Nom du dossier</b>	Demande d'avis scientifique au sujet du protocole de l'essai clinique CLI 00076 randomisé contrôlé pour évaluer l'efficacité et la sécurité des CGR S-303 chez des patients atteints de Thalassémie majeure et nécessitant des transfusions chroniques.
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance

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"/>

<b>Références documentaires</b>
Dossier

<b>Présentation de la problématique</b>
Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée, en double aveugle, avec deux traitements croisés sur deux périodes successives, permettant d'évaluer l'efficacité et la sécurité de patients thalassémiques transfusés de manière chronique avec des CGR traités par S-303.

<b>Question posée</b>	Est ce que la sécurité des patients inclus dans l'étude est satisfaisante pour démarrer l'essai clinique ?
-----------------------	--

<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global	11
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

<b>Avis relatif à la question posée</b>	
<i>Avis majoritaires</i>	<p>S'agissant de la sécurité des patients qui se prêteraient à cette étude clinique, il est demandé de justifier l'inclusion des patients à partir de l'âge de 4 ans. En effet, l'article L1121-7 du code de la santé publique précise qu'une recherche biomédicale ne peut faire appel à des patients mineurs que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des personnes majeures.</p> <p>Or, il apparaît que le critère primaire d'efficacité est exprimé en kg de poids du patient, de sorte qu'il paraît envisageable d'extrapoler à l'enfant, l'observation d'une équivalence chez l'adulte. De plus, il ne semble pas y avoir non plus de spécificité chez les enfants pour l'apparition d'anticorps spécifiquement dirigés contre les globules rouges traités par le S-303, la capacité de leur système immunitaire à répondre à une telle stimulation étant peu différente de celle des jeunes adultes thalassémiques. Aussi, un argumentaire devra être versé pour justifier la nécessité d'inclure des mineurs dans l'essai.</p> <p>Dans l'éventualité où cette inclusion serait malgré tout nécessaire, une documentation spécifique sur la sécurité de cette catégorie de patients devra être versée. En effet, aucune donnée ne vient documenter l'effet potentiel du S-303 résiduel sur le système endocrinien d'enfants qui seraient inclus en</p>

phase de puberté. De même, aucune donnée n'est fournie pour évaluer un éventuel effet du S-303 résiduel sur la croissance.

La méthodologie choisie pour l'essai est satisfaisante. Il en est de même pour les conditions de mise en aveugle. Toutefois, le protocole devra :

- préciser les possibles interactions du S-303 résiduel avec les chélateurs utilisés pour lutter contre la surcharge en fer chez les thalassémiques ;
- décrire la conduite à tenir en cas d'effet indésirable majeur de type allergie (grade 3) et notamment retenir un critère d'arrêt de l'étude pour les patients concernés ;
- détailler le choix de la stratégie en matière de respect du phénotype RH KEL ou à défaut préciser si ce choix est laissé à l'appréciation des investigateurs ou si il doit être uniformisé, et si oui, comment.

Par ailleurs, les raisons pour lesquelles le test de détection du c3d est réalisé sans élution devront être fournies.

A titre de remarque, pour une meilleure exploitation des résultats de l'essai, il est suggéré, dans la mesure où ces données seront disponibles, de conduire une analyse de la durée de conservation des CGR avant transfusion chez les patients montrant une différence importante sur le critère primaire d'efficacité, quel que soit le sens de la différence, bien que le protocole prévoit une transfusion de CGR de 14 jours de conservation au maximum.

Cet avis ne présage pas de l'avis final qui sera rendu lors de la soumission effective du protocole dans le cadre de la procédure d'autorisation d'essai clinique.

*Avis minoritaires*

**Proposition d'action :**

**Par**

**Échéance**

<b>3.2 Nom du dossier</b>	Dossier d'évaluation en vue d'autoriser le concentré de plaquettes d'aphérèse déleucocyté inactivé à l'aide du procédé Theraflex UV-Platelets (CPAD-UV). (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
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 checked="" type="checkbox"/> Absent <input 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 relative aux concentrés de plaquettes d'aphérèse traités pour inactivation des agents pathogènes par UV. Elle concerne les données qualité, sécurité et efficacité de ce produit. Cette demande s'inscrit en lien avec un projet d'essai clinique utilisant mélange de concentrés de plaquettes et concentré de plaquettes d'aphérèse, ayant déjà fait l'objet d'une revue dans le cadre d'un avis scientifique.

Questions posées	<p>Les données qualité versées pour les CPA sont elles satisfaisantes pour démarrer un essai clinique ?</p> <p>Les données versées permettent elles d'établir une équivalence entre le traitement UVC et l'irradiation pour la prévention de la GVH ?</p>
------------------	---

Votes	
Nombre de votants sur nombre global	10
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	<p><b>Mesure d'instruction</b></p> <p>En l'état actuel des données présentées, la matière première ne semble pas adaptée au procédé prévu par le fabricant. Il est également à craindre que les caractéristiques du produit fini demeurent variables, dans l'attente d'un procédé adapté à la production de l'EFS. Aussi, un nouveau dossier devra être soumis avec des produits correspondant aux spécifications déterminées par le fabricant, ou dans le cas contraire, avec des spécifications modifiées et l'appui d'un argumentaire.</p>

	<p>A titre de remarques, l'objectif fixé par la firme en page 4 précise que le pH doit être <math>\leq 6.4</math>. Il devra être corrigé (Norme pH <math>\geq 6.4</math>). Enfin, la transparence du concentré de plaquette étant un élément critique pour l'efficacité du traitement par UV-C, il est regrettable qu'un indice de transparence assorti de spécifications n'ait pas été mis au point et exploré au cours de cette étude.</p> <p>Les données fournies pour documenter l'inactivation des lymphocytes T sont satisfaisantes et permettent d'établir une équivalence entre le traitement UV-C et l'irradiation gamma pour la prévention de la GVH.</p>	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>3.3 Nom du dossier</b>	Dossier de modification mineure - Création du kit de sang total WBT436KCF 4 poches – dérivant du kit précédemment approuvé en 2005 de référence WBT434CF3(dossier de catégorie D).
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance

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 de modification mineure portant sur le kit de prélèvement de sang total Top – Top WBT436KCF. Ce kit dérive du kit WBT434CF3 évalué en 2006 par l'Afssaps qui lui-même dérivait du kit WBT434CF évalué en 2003.

Question posée	Les modifications apportées au kit WBT436KCF sont elles mineures ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		11
Nombre d'avis favorables		11
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	La description des modifications permet de confirmer l'aspect mineur des modifications apportées au kit WBT436KCF. 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>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>