

Numero unique de document : GT112014023

Date document : 27/06/2014

Direction :BIOVAC

Pôle : PSL

Personnes en charge : Laurent AOUSTIN, Elodie POUCHOL

Groupe de Travail « Produits Sanguins » – GT 11

Séance du 01/04/2014 de 14 :00 à 18 :00 en salle A014

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

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action :	Liens DPI
1.	Adoption de l'ordre du jour		Adoption	
2.	Adoption du compte-rendu de la réunion n°2014-01 du 4 février 2014		Adoption	
3.	Dossiers Produits			
3.1	Demande d'autorisation d'un essai clinique de phase III destiné à évaluer les caractéristiques des CGR traités avec le S-303 ainsi que leur innocuité et leur efficacité chez des patients nécessitant une transfusion pour anémie aiguë		Discussion	Oui
3.2	Demande d'avis préalable au dépôt des dossiers d'enregistrements des concentrés de plaquettes traités par UV-C		Discussion	Oui
3.3	Changement de longueur de tubulure après un filtre à déleucocyter du plasma issu de sang total		Discussion	Oui
4.	Tour de Table			

Déroulement de la séance	
1. Adoption de l'ordre du jour	Adopté sans modification.
2. Adoption du compte-rendu de la réunion n°2014-01 du 4 février 2014	Adopté avec modifications discutées en séance.
3. Dossiers Produits	
3.1 Nom du dossier	Demande d'autorisation d'un essai clinique de phase III destiné à évaluer les caractéristiques des CGR traités avec le S-303 ainsi que leur innocuité et leur efficacité chez des patients nécessitant une transfusion pour anémie aiguë
Dossier thématique	☐

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
ANDREU Georges		Art./ congrès produit (2.5.CF-INT)	2	24/06/2009	Si DPI > 1 an Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐ DPI actualisée en séance ☐	Si niveau 1 Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐	Si niveau 2 Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☒

Critères de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	☐
Caractère innovant du dossier	☒
Impact majeur de santé publique	☐

Références documentaires
Dossier

Présentation de la problématique
Il s'agit d'une demande d'autorisation pour un essai clinique permettant d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des Concentrés de Globules Rouges traités pour inactivation des agents pathogènes par le S-303, chez des patients nécessitant une transfusion pour anémie aiguë.

Question posée	Les nouvelles données qualité versées sont elles satisfaisantes pour démarrer l'essai clinique ?
Votes	
Nombre de votants sur nombre global	12
Nombre d'avis favorables	12
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	Le présent avis est préliminaire à celui qui sera rendu lorsque le promoteur aura effectivement soumis une nouvelle demande d'autorisation d'essai clinique. Aussi, il ne vaut pas autorisation d'essai clinique. Les points mentionnés ci-dessous constituent des clarifications, à l'exception de l'augmentation constatée du nombre de plaquettes, pour laquelle un engagement de la part de la firme est attendu avant de pouvoir donner un avis favorable à cet essai, lorsque la demande sera soumise. Données qualité : Les résultats obtenus sur les concentrés de globules rouges traités avec le nouveau lot de S-303 (irradié avec une moindre dose) sont satisfaisants. Toutefois, dans le cadre d'une éventuelle inscription sur la liste des PSL, un effectif complémentaire devra être testé en vue d'atteindre 30 produits. Il a été constaté que le nombre apparent de plaquettes s'élève entre J14 et J21 ($0.3 \text{ à } 1.5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) sans qu'une explication ne soit fournie. Aussi, il sera demandé au promoteur de s'engager à ne pas transfuser de CGR de plus de 14 jours. En effet, la transfusion de CGR de plus de 14 jours ne pourra être envisagée que lorsque ce phénomène aura été étudié et aura été corrigé ou que l'absence de toute répercussion potentielle pour la sécurité des patients aura été démontrée. Données de toxicologie : - Test de mutation reverse : Le promoteur devra motiver et/ou justifier l'absence de réalisation préalable d'un test de cytotoxicité. Par ailleurs, la correspondance en μg d'impuretés des volumes de CGR testés (en μL) devra être fournie. Enfin, il est demandé de justifier l'absence d'activation enzymatique préalablement à la réalisation du test. - Test d'aberration chromosomique : La correspondance en μg d'impuretés des volumes de CGR testés (en μL) devra être fournie. Structure du co-éluat : Le rapport à l'appui duquel il est conclu à la pertinence des hypothèses sur la structure du co-éluat (S-X) n'est pas fourni dans le présent dossier. Aussi, il est demandé de verser l'intégralité du rapport d'expertise du Laboratoire de

	Spectrométrie de Masse Bio-Organique. A titre de remarque, la détermination de la structure définitive de S-X sera nécessaire dans le cadre d'une inscription sur la liste des PSL, des CGR traités par S-303.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

3.2 Nom du dossier	Demande d'avis préalable au dépôt des dossiers d'enregistrements des concentrés de plaquettes traités par UV-C
Dossier thématique	☐

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

	Critères de passage	
	Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	☐
	Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	☐
	Caractère innovant du dossier	☒
	Impact majeur de santé publique	☐

Références documentaires
Dossier

Présentation de la problématique
Il s'agit d'une demande d'avis scientifique préalable au dépôt de deux dossiers d'enregistrements de nouveaux PSL : concentrés de plaquettes traités pour inactivation des agents pathogènes par UV-C (MCP + CPA). Cette demande concerne aussi l'autorisation d'un essai clinique utilisant ces concentrés de plaquettes pour des patients d'onco-hématologie thrombocytopéniques nécessitant au moins une transfusion de plaquettes.

Question posée	Les données envisagées seraient elles suffisantes pour un dossier d'autorisation de recherche biomédicale ?
Votes	
Nombre de votants sur nombre global	11
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	1- Recevabilité Les données déposées ne seraient pas suffisantes pour un dossier d'autorisation de recherche biomédicale : Il sera nécessaire de disposer des documents suivants : - dossier administratif : courrier de demande signé, formulaire de demande signé ; - résumé du protocole, brochure investigateur, attestation assurance ; - détail données qualité : rapport de validation des méthodes d'analyse utilisées ; - détail données non cliniques : rapport d'études de biocompatibilité des PSL traités dans le kit mentionné, marquage CE kit ; - détail données cliniques : rapports détaillés des essais sur sujets sains ; - attestation d'utilisation des bonnes pratiques mentionnées à l'article L.1121-3 du code de la santé publique ; - Avis CPP. Certains paramètres pourraient être ajoutés à l'étude in vitro de la qualité des

concentrés de plaquettes traités : Annexine V, PF4 ou CD 40L.
 Le taux de globules rouges est mesuré par évaluation colorimétrique dont la précision et la reproductibilité ne sont pas assurées.
 Enfin, la possibilité de verser un dossier PSL simplifié est réservé aux demandes d'autorisation de recherche biomédicale utilisant des PSL déjà inscrits sur la liste des PSL ou bien des PSL faisant partie d'une autre recherche clinique déjà autorisée. N'étant dans aucun des cas pré-cités, le dossier PSL versé devra être complet.

2- Sécurité des patients

La sécurité des patients inclus dans une telle étude de recherche biomédicale n'est pas assurée pour les raisons suivantes :

Les plaquettes du bras test ne seront pas irradiées, partant du principe que l'inactivation des lymphocytes par UV-C est validée. Devant l'absence de preuves établies de cette revendication, la sécurité des patients du bras test qui nécessiteraient de recevoir des CP irradiés est fortement remise en cause. Le protocole ne comporte pas de critères d'arrêt.

Les données de biocompatibilité des poches du kit de traitement n'ont pas été versées.

3- Commentaires sur le protocole

De manière générale, en dehors du contexte de l'évaluation de la sécurité des patients qui se prêteraient à l'essai clinique, les résultats obtenus à l'aide du protocole d'étude clinique envisagé risquent de ne pas apporter de conclusions valables à l'étude pour supporter une inscription sur la liste des PSL. Ceci pour les raisons suivantes :

La démonstration d'une non infériorité de 30% risque de ne pas être acceptable ;

Plusieurs éléments du protocole introduisent un risque d'hétérogénéité des données recueillis, ce qui n'est pas en adéquation avec l'effectif proposé afin d'apporter des conclusions interprétables. Cette hétérogénéité est apportée à la fois par les plaquettes utilisées dans les deux bras (MCP et CPA) mais également par les pratiques transfusionnels (seuil de transfusion et quantité de plaquettes transfusées par kg de poids) non harmonisées d'un centre à l'autre.

Les plaquettes du bras contrôle ne sont pas toutes irradiées.

La transfusion de plaquettes ABO compatible mais non isogroupe reste possible. Elle peut avoir un effet sur le rendement transfusionnel, ajoutant un autre facteur potentiel d'hétérogénéité.

4- Inscription sur la liste des PSL

Pour une inscription sur la liste des PSL, les données suivantes devront être versées :

Les conditions d'inactivation des agents pathogènes ne semblent pas constantes au fil des phases de développement ou entre le protocole d'étude in vitro et le protocole d'étude clinique.

Certaines données d'inactivation proviennent de protocoles où les concentrés de plaquettes sont illuminés avec une dose supérieure, dans des poches constituées d'un plastique absorbant plus fortement les UV-C.

Aussi, seul un protocole d'inactivation finalisé devra être utilisé lors des essais cliniques et en vue d'une inscription sur la liste des PSL. A défaut, le détail des études de robustesse, visant à démontrer que le potentiel d'inactivation mesuré dans les conditions opératoires initiales est extrapolable au procédé finalement mis en œuvre, devra être versé.

En tout état de cause, les rapports détaillés de toutes ces études d'inactivation devront être versées y compris celles qui sont annoncées comme étant en cours.

Avis minoritaires

Proposition d'action :	Par	Échéance

2.3 Nom du dossier	Changement de longueur de tubulure après un filtre à déleucocyter du plasma issu de sang total
Dossier thématique	☒

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

	Critères de passage	
	Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	☒
	Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	☐
	Caractère innovant du dossier	☐
	Impact majeur de santé publique	☐

Présentation de la problématique
Il s'agit d'une demande portant sur une modification mineure d'un dispositif permettant de préparer du plasma issu de sang total déleucocyté.

Questions posées	Les données versées sont-elles suffisantes pour évaluer l'impact de la modification sur la qualité des PSL ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		11
Nombre d'avis favorables		11
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La description des modifications et les données versées sont satisfaisantes et permettent de confirmer l'aspect mineur des modifications apportées au kit NPT6286LA. 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