

## Décision du 19 novembre 2010 fixant le contenu du dossier à fournir à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour l'évaluation des produits sanguins labiles

19/11/2010

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,

Vu le [code de la santé publique](#), et notamment les articles L. 1221-8 et L. 1221-8-2,

Décide :

### Article 1

Le dossier prévu à l'[article L. 1221-8-2 du code de la santé publique susvisé](#) est adressé en six exemplaires au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en vue de l'inscription d'un produit sanguin labile sur la liste mentionnée au [1° de l'article L. 1221-8 du code de la santé publique](#). Il est adressé par l'Etablissement français du sang, le Centre de transfusion sanguine des armées, les établissements de transfusion sanguine des Etats membres de l'Union européenne ou les fabricants de dispositifs médicaux. Il se compose d'un dossier administratif contenant les informations fixées dans l'annexe I de la présente décision et d'un dossier technique qui contient les informations fixées dans l'annexe II de la présente décision.

### Article 2

Les dossiers relatifs à une modification d'un produit sanguin labile faisant déjà l'objet d'une inscription sur la liste susmentionnée sont déposés pour évaluation par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé selon les dispositions de l'article 1er.

### Article 3

Le directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée ainsi que son annexe au Journal officiel de la République française.

## ANNEXES

### ANNEXE I

#### CONTENU DU DOSSIER ADMINISTRATIF

Le dossier administratif consiste en un courrier daté et signé qui comporte les informations suivantes :

- Le nom et l'adresse du demandeur ou, pour les dispositifs médicaux, leur fabricant ou leur mandataire, le cas échéant ;
- Le nom et l'adresse du ou des partenaires impliqués dans la constitution du dossier ;
- Le nom et les coordonnées de la personne responsable du dépôt du dossier ;
- La dénomination du produit sanguin labile sur lequel porte le dossier d'évaluation et du ou des dispositifs médicaux qui lui sont associés ;
- L'objet de la demande, en précisant la catégorie revendiquée pour le dossier selon la classification suivante :
  - la catégorie A vise les dossiers relatifs à un nouveau PSL non inscrit sur la liste mentionnée à l'[article L. 1221-8 du code de la santé publique](#). Cette catégorie de dossier concerne les nouveaux procédés de prélèvement, de préparation, de conservation, y compris lorsque le procédé a un impact sur la qualité des PSL avant leur distribution ou leur délivrance ;
  - la catégorie B vise les dossiers relatifs à un PSL déjà inscrit sur la liste des PSL et obtenu soit par modification, dite « majeure », du procédé de prélèvement, de préparation, de conservation, y compris lorsque le procédé a un impact sur la qualité des PSL avant leur distribution ou leur délivrance, soit par modification du dispositif médical, soit par modification des conditions d'utilisation du PSL ;
  - la catégorie C vise les dossiers relatifs à un PSL inscrit sur la liste des PSL et obtenu par modification dite « non majeure », nécessitant la vérification de la qualité du PSL, soit d'une étape du procédé de prélèvement, de préparation, de conservation, y compris lorsque le procédé a un impact sur la qualité des PSL avant leur distribution ou leur délivrance, soit par modification d'un élément du dispositif médical ou des conditions d'utilisation du dispositif ;

— la catégorie D vise les dossiers relatifs à un PSL inscrit sur la liste des PSL et obtenu par modification dite « mineure » d'un élément du dispositif médical, n'affectant pas a priori la qualité du PSL ;

Le cas échéant, la mention de l'inscription du produit sur la liste mentionnée au **1° de l'article L. 1221-8 du code de la santé publique** ou la mention que ce produit a déjà été évalué par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

## **A N N E X E I I**

### **CONTENU DU DOSSIER TECHNIQUE**

Le dossier technique comporte les informations relatives à la qualité du produit sanguin labile et, le cas échéant, des données non cliniques et des données cliniques.

Ce dossier comprend, le cas échéant, une analyse critique au regard du rapport des bénéfices et des risques du produit sanguin labile sur lequel porte l'évaluation.

Selon la situation propre à chaque demande, il appartient au demandeur de ne renseigner que les rubriques pertinentes. Il doit néanmoins justifier son choix de ne pas renseigner certaines rubriques du dossier.

L'information contenue dans le dossier technique est présentée en quatre parties.

#### **Partie I**

##### **Résumé du dossier**

Le résumé du dossier comprend :

- la dénomination du PSL et du ou des dispositifs médicaux permettant d'obtenir le PSL ;
- la liste des documents fournis à l'appui de la demande ;
- la ou les revendications d'innovation ou d'amélioration ainsi que les critères d'évaluation de cette ou de ces revendications et les résultats et/ou arguments qui leur sont associés ;
- les principales caractéristiques du PSL obtenu si celles-ci sont différentes de celles fixées dans la décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé prise en application de **l'article L. 1221-8 du code de la santé publique** ou un renvoi aux caractéristiques figurant dans ladite décision ;
- les informations complémentaires sur le PSL (propriétés, indications cliniques, contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, effets indésirables, mode d'emploi et posologie) si celles-ci sont différentes des recommandations professionnelles disponibles sur le site internet de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Dans le cas contraire, il est fait un renvoi à ces recommandations ;
- une description du ou des dispositifs médicaux permettant d'obtenir le PSL ;
- une description détaillée du procédé d'obtention du PSL et des méthodes d'analyses utilisées ;
- le protocole daté et comportant un numéro de version, fixant préalablement à l'étude les critères d'inclusion et d'exclusion ainsi que l'attitude du demandeur vis-à-vis des éventuelles déviations ;
- une analyse critique de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des PSL à l'appui des résultats obtenus et de leur exploitation statistique.

#### **Partie II**

##### **Données relatives à la qualité du produit sanguin labile**

#### **Partie IIA**

##### **Composition**

Réceptacle :

Description de la nature chimique (homopolymère, mélange de polymères, copolymère) des matériaux constitutifs de la poche en plastique souple pour le sang et les composants du sang et de ses annexes (tubulures, site de connexion, obturateur, filtre).

Lorsque le demandeur ne peut obtenir les informations relatives aux composants du ou des dispositifs médicaux pour des raisons tenant au secret de fabrication, le fabricant du dispositif médical ou le fournisseur des matériaux entrant dans la composition du dispositif médical peut adresser directement ces informations à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

PSL :

- quantité minimale de substance active acceptable par unité de PSL ;
- quantité résiduelle maximale acceptable par unité des « autres composants » naturellement présents dans le sang et qui ne sont pas totalement éliminés lors de la préparation ;
- quantité résiduelle maximale acceptable par unité des « autres composants » ajoutés volontairement en quantité définie et constante lors de la préparation (solution anticoagulante, solution de conservation ou tout autre composant).

Développement :

Expliquer le choix et le rôle des différents constituants (substance active, autres composants naturels, autres composants ajoutés) intervenant dans la composition du PSL et le choix de son conditionnement.

## **Partie IIB**

### **Données relatives au prélèvement de sang et de ses composants**

Description des critères de sélection des donneurs, des conditions de prélèvement et de la technique de prélèvement (protocole de prélèvement, matériel utilisé, caractéristiques du prélèvement) ainsi que des contrôles biologiques effectués sur le prélèvement dès lors qu'ils diffèrent des règles édictées dans la réglementation en vigueur concernant la transfusion sanguine, lorsque le produit préparé pour la validation est voué à la destruction.

Description des dispositions participant à la réduction des risques d'erreurs de montage des dispositifs ou de mise en œuvre des procédés de prélèvement ainsi qu'à la prévention des effets indésirables liés aux prélèvements des donneurs.

## **Partie IIC**

### **Données relatives à la préparation des produits sanguins labiles**

Description détaillée du procédé de préparation, y compris les conditions d'étiquetage du PSL et les conditions de sa validation permettant de valider les conditions de conservation et les mentions figurant sur l'étiquetage du produit.

Description des dispositions participant à la réduction des risques d'erreurs de montage des dispositifs ou de mise en œuvre des procédés de préparation.

S'il y a lieu, mentionner les contrôles effectués à chaque niveau de la préparation ainsi que la justification du choix de ces contrôles.

Lorsqu'il est revendu une étape d'élimination/inactivation des agents pathogènes au cours de la préparation du PSL, son efficacité doit être validée et les études menées à cette fin doivent être fournies.

## **Partie IID**

### **Données relatives aux contrôles des produits sanguins labiles**

Fournir les données des contrôles qualité réalisés sur les PSL et interpréter les résultats obtenus.

Les contrôles englobent notamment la vérification du respect des caractéristiques des PSL, telles que prévues par l'[article L. 1221-8 du code de la santé publique](#), la vérification de la performance de la déleucocytation, la recherche de l'influence du mode de préparation sur la qualité des PSL préparés, la vérification de la qualité des PSL au cours de la conservation.

Pour des concentrés de globules rouges déleucocytés (CGRD) : fournir les données issues d'études in vitro, et notamment :

- les caractéristiques du produit fini : volume, contenu en hémoglobine, hématocrite, contenu en leucocytes résiduels et, le cas échéant, contenu résiduel ou concentration résiduelle en « composants ajoutés » ;

- la performance de la déleucocytation : conditions de conservation entre le prélèvement et la déleucocytation, conditions de filtration, contenu en leucocytes résiduels avant filtration, réduction leucocytaire, perte en hémoglobine, perte en volume, hémolyse ;

- la qualité des produits au cours de la conservation et jusqu'à péremption : contenu en hémoglobine, hématocrite, dosage du potassium, dosage du sodium, pH, dosage du lactate, dosage du glucose, hémolyse, au moins l'un des dosages suivants : ATP, 2-3 DPG, comptage du pourcentage de sphérocytes et, le cas échéant, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> ;
- la performance du séparateur dans le cas de CGRD d'aphérèse ;

- le contrôle bactériologique dans le cas d'un dossier concernant un CGRD préparé à l'aide d'un système non fonctionnellement ni physiquement clos qui n'a pas été validé antérieurement ;
- les études de validation de l'inactivation/élimination des agents pathogènes en cas de procédé le revendiquant.

Pour des mélanges de concentrés de plaquettes standards déleucocytés (MCPSD) : fournir les données issues d'études in vitro, et notamment :

- les caractéristiques du produit fini : volume, pH, contenu en plaquettes, contenu en leucocytes résiduels et, le cas échéant, contenu résiduel ou concentration résiduelle en « composants ajoutés » ;

- la performance de la déleucocytation : conditions de filtration, contenu en leucocytes résiduels avant filtration, réduction leucocytaire, contenu en plaquettes, perte en plaquettes, perte en volume ;
  - la qualité des produits au cours de la conservation et jusqu'à péremption : pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, dosage du glucose, dosage du lactate, contenu en plaquettes, signes de lyse plaquettaire, signes d'activation plaquettaire, indice de tournoiement, volume plaquettaire moyen ;
  - le contrôle bactériologique dans le cas d'un dossier concernant un MCPSD préparé à l'aide d'un système non fonctionnellement ni physiquement clos qui n'a pas été validé antérieurement ;
  - les études de validation de l'inactivation/élimination des agents pathogènes en cas de procédé le revendiquant.
- Pour des concentrés de plaquettes d'aphérèse déleucocytés (CPAD) : fournir les données issues d'études in vitro obtenues, et notamment :
- les caractéristiques du produit fini : volume, pH, contenu en plaquettes, contenu en leucocytes résiduels et, le cas échéant, contenu résiduel ou concentration résiduelle en « composants ajoutés » ;
  - la performance de la déleucocytation : conditions de filtration, contenu en leucocytes résiduels avant filtration, réduction leucocytaire, contenu en plaquettes, perte en plaquettes, perte en volume ;
  - la qualité des produits au cours de la conservation et jusqu'à péremption : pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, dosage du glucose, dosage du lactate, contenu en plaquettes, signes de lyse plaquettaire, signes d'activation plaquettaire, indice de tournoiement, volume plaquettaire moyen ;
  - la performance de l'automate d'aphérèse ;
  - le contrôle bactériologique dans le cas d'un dossier concernant un CPAD préparé à l'aide d'un système non fonctionnellement ni physiquement clos qui n'a pas été validé antérieurement ;
  - les études de validation de l'inactivation/élimination des agents pathogènes en cas de procédé le revendiquant.
- Pour des plasmas déleucocytés : fournir les données issues d'études in vitro, et notamment :
- les caractéristiques du produit fini : volume, concentration en facteur VIII, contenu en leucocytes résiduels avant congélation, contenu en plaquettes avant congélation, contenu en globules rouges avant congélation, protéines totales après décongélation et, le cas échéant, contenu résiduel ou concentration résiduelle en « composants ajoutés » ;
  - la performance de la déleucocytation : conditions de filtration, contenu en leucocytes résiduels avant filtration, contenu en plaquettes résiduelles, réduction leucocytaire, perte en volume ;
  - la qualité des plasmas avant la préparation : valeur initiale du taux de facteur VIII au moment du prélèvement, délai entre la fin du prélèvement et la congélation du plasma, groupe sanguin ABO pour chaque plasma sur lequel porte l'évaluation ;
  - la qualité des plasmas avant l'application d'un nouveau procédé et après conservation/décongélation : contenus en protéines totales, albumine et immunoglobulines (IgG, IgM, IgA), contenus en facteurs de coagulation (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, Willebrand), activité du fibrinogène, antithrombine, protéines C et S, plasminogène, 2 antiplasmine, fractions C3a et C5a du complément, activité de l'ADAMTS 13, hémoglobine plasmatique, TQ, TCA, fragments 1 + 2 de la prothrombine et/ou complexes TAT ;
  - la qualité des plasmas en fin de période de conservation : dosage du facteur VIII (UI/mL), fragment 1 + 2 de la prothrombine et/ou complexes TAT ;
  - la performance de l'automate d'aphérèse dans le cas de plasmaphérèse ;
  - les études de validation de l'inactivation/élimination des agents pathogènes en cas de procédé le revendiquant.

## **Partie IIE**

### **Données relatives à la stabilité des produits sanguins labiles**

Fournir les données permettant de valider la durée proposée de péremption du PSL ainsi que ses conditions de conservation tout au long de la chaîne transfusionnelle.

## **Partie III**

### **Données non cliniques**

Cette partie concerne la sécurité du produit, documentée aux moyens d'essais conduits chez l'animal et/ou in vitro. Les données non cliniques sont requises pour les produits sanguins labiles qui font intervenir des traitements physiques ou chimiques dans leur préparation ou tout autre traitement susceptible d'apporter des impuretés chimiques ou d'induire une dénaturation des composants de ces produits. Ces impuretés peuvent provenir des différents stades de la préparation du produit ainsi que des composés éventuellement ajoutés en cours de fabrication.

## **Partie IV**

### **Données cliniques**

Cette partie vise à renseigner l'efficacité thérapeutique et la sécurité de l'administration du produit sanguin labile dans ses <https://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/decision-du-19-novembre-2010-fixant-le-contenu-du-dossier-a-fournir-a-lagence-francaise-de-securite-sanitaire-des-produits-de-sante-pour-levaluation-des-produits-sanguins-labiles/>

conditions normales d'emploi chez l'homme, en tenant compte de la revendication de ses indications thérapeutiques.

Décrire toutes les recherches biomédicales conduites avec le produit sanguin labile faisant l'objet de la demande.

Chaque étude comportera un résumé, les résultats, y compris les discussions éventuelles autour des résultats, les conclusions, l'expérience en hémovigilance (si disponible) et les rapports sur des incidents survenus avec le produit, ainsi que toute autre information pertinente.

Ces données sont à fournir lorsque le PSL est obtenu au moyen d'un procédé novateur susceptible d'induire des caractéristiques de produit fini distinctes de celles des produits utilisés (nouveau PSL).

Elle concerne tous les dossiers de catégorie A, mais également les dossiers de catégorie B, lorsque le PSL fait intervenir des traitements physiques ou chimiques dans sa préparation ; ces traitements étant susceptibles d'apporter des impuretés ou d'induire une dénaturation du produit fini. De même, ces données sont à fournir lorsqu'il est revendiqué une utilisation clinique nouvelle du produit.

Pour des concentrés de globules rouges déleucocytés (CGRD), doivent être jointes :

- les données disponibles concernant la recirculation érythrocytaire chez les sujets transfusés ;
- les données disponibles concernant la tolérance des dons par aphérèse chez les donneurs, lorsque les concentrés de globules rouges déleucocytés sont issus de ce type de prélèvement.

Pour des mélanges de concentrés de plaquettes standards déleucocytés (MCPSD), doivent être jointes :

- les données disponibles concernant la recirculation plaquettaire chez les sujets transfusés ;
- les données disponibles d'étude isotopique de récupération chez des sujets sains volontaires.

Pour des concentrés de plaquettes d'aphérèse déleucocytés (CPAD), doivent être jointes :

- les données disponibles concernant la recirculation plaquettaire chez les sujets transfusés ;
- les données disponibles d'étude isotopique de récupération chez des sujets sains volontaires ;
- les données disponibles concernant la tolérance des dons par aphérèse chez les donneurs.

Pour des plasmas déleucocytés, doivent être jointes :

- les données disponibles concernant la tolérance chez les sujets transfusés ;
- les données disponibles concernant la tolérance des dons par aphérèse chez les donneurs, lorsque les plasmas déleucocytés sont issus de ce type de prélèvement.

Fait à Saint-Denis, le 19 novembre 2010.

Source : JORF n°0013 du 16 janvier 2011