ETUDE DE FAISABILITÉ DES PLAQUETTES INTERCEPT

L. Bardiaux, S. Vauzou, B. Olivier, D. Mathieu-Daude, E. Durand, C. Dite, F. Roubinet

DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Nom : Laurent Bardiaux

☐ **J'ai, ou ai eu** durant les trois dernières années, une affiliation, des intérêts financiers ou autres intérêts avec un organisme industriel ou commercial de type :

- ☐ Rémunération / Bourse / Honoraires
- ☐ Orateur / Consultant
- ☐ Autre :

Nom de l'organisme / des organismes :

☒ **Je n'ai pas de conflit d'intérêt**

SOMMAIRE

INTRODUCTION – ÉLÉMENTS DE CONTEXTE

PROCÉDÉ INTERCEPT

DÉPLOIEMENT DU PROCÉDÉ À L'EFS PYRÉNÉES-MÉDITERRANÉE

IMPACTS RECEVEUR

CONCLUSION

SOMMAIRE

INTRODUCTION – ÉLÉMENTS DE CONTEXTE

PROCÉDÉ INTERCEPT

DÉPLOIEMENT DU PROCÉDÉ À L'EFS PYRÉNÉES-MÉDITERRANÉE

IMPACTS RECEVEUR

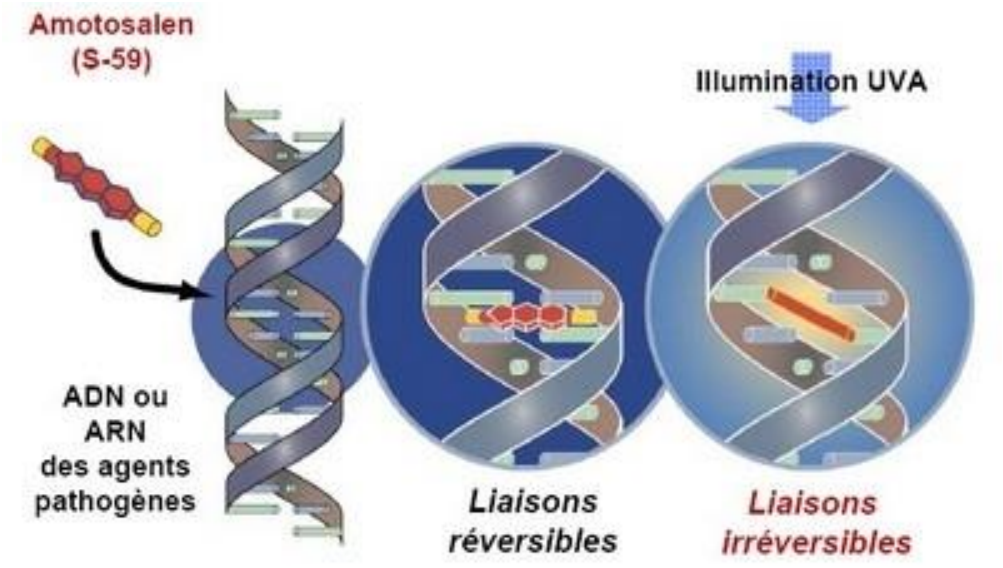
CONCLUSION

Introduction – Eléments de contexte

L'amotosalen est un psoralène synthétique qui s'intercale de façon réversible entre les régions hélicoïdales de l'ADN ou de l'ARN des pathogènes

Lors de l'illumination par UVA (320 – 375 nm) , l'amotosalen forme des liaisons covalentes avec les bases pyrimidiques des acides nucléiques

Les génomes des agents pathogènes et des leucocytes résiduels ne peuvent plus se répliquer



http://www.interceptbloodsystem.com

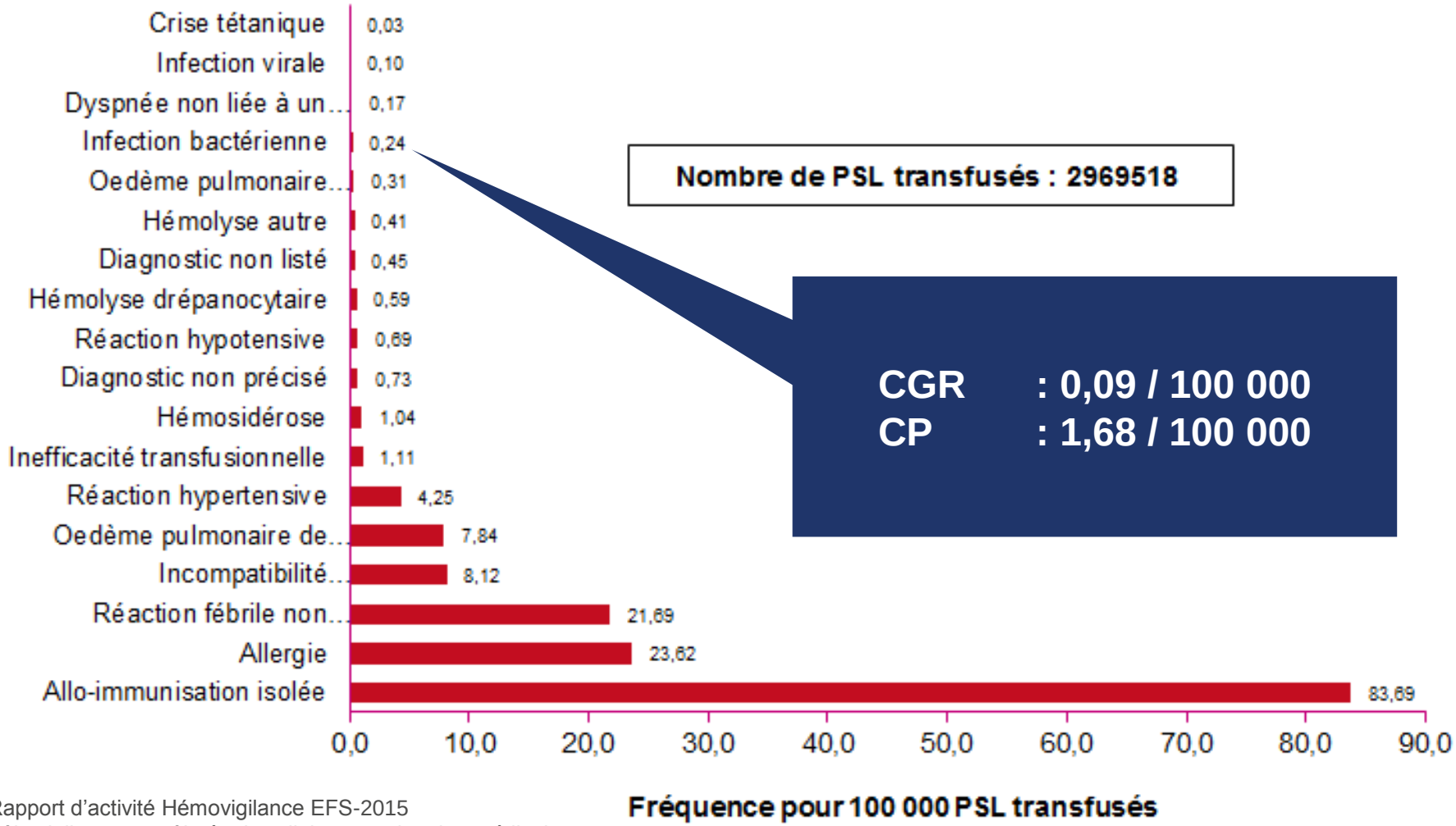
Introduction – Eléments de contexte

- Inactivation d'un large spectre d'**agents pathogènes**
  - **Virus enveloppés** dont VIH-1 et 2, HTLV-1 et 2, HBV, HCV, CMV et virus émergents : dengue, chikungunya, West Nile, coronavirus/SRAS, grippe
  - **Virus non enveloppés** dont parvovirus B19
  - **Bactéries** Gram positif, Gram négatif, aérobies et anaérobies
  - **Spirochètes** : syphilis, Lyme
  - **Parasites** : paludisme, Chagas, leishmanies, babesiose
- Inactivation des **lymphocytes T** résiduels
- Etudes précliniques et cliniques de phase 2 et 3
- Marquage CE de classe 3 en 2002
- Approbation par l'AFSSAPS en 2005 (plaquettes) et 2006 (plasma)

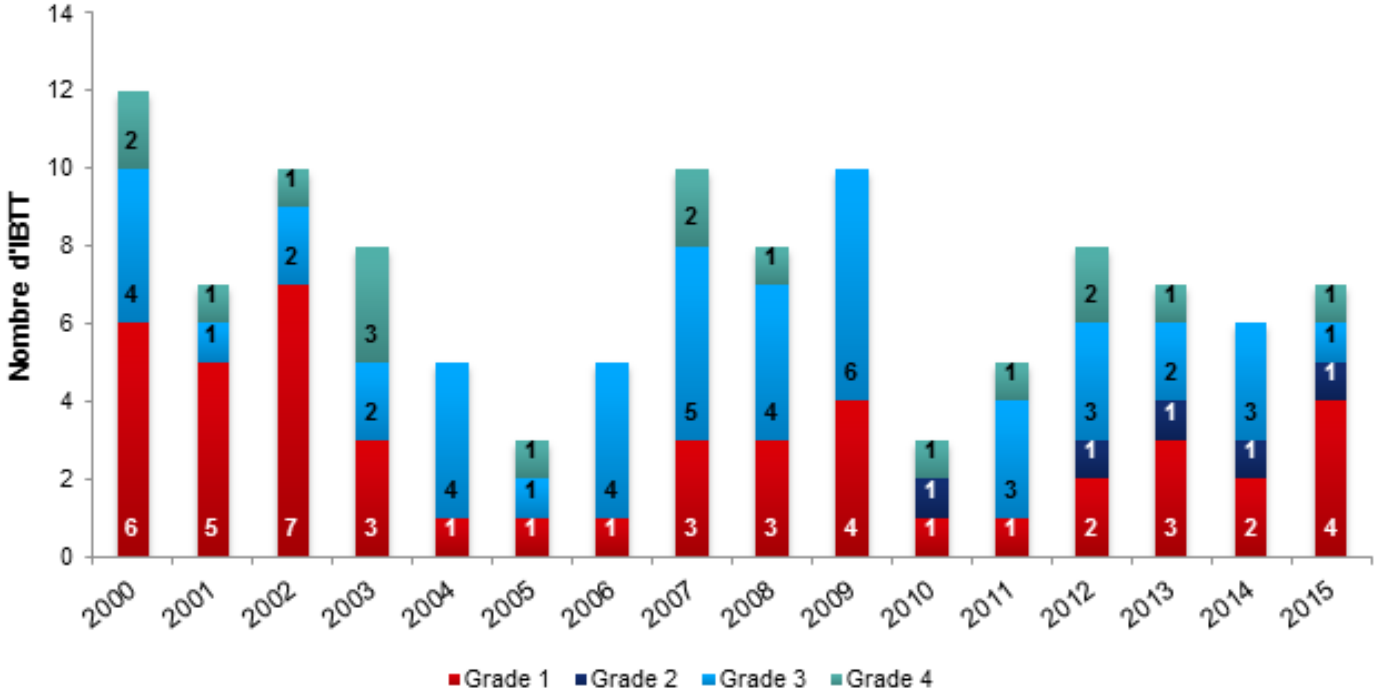
Introduction – Eléments de contexte

Risque bactérien

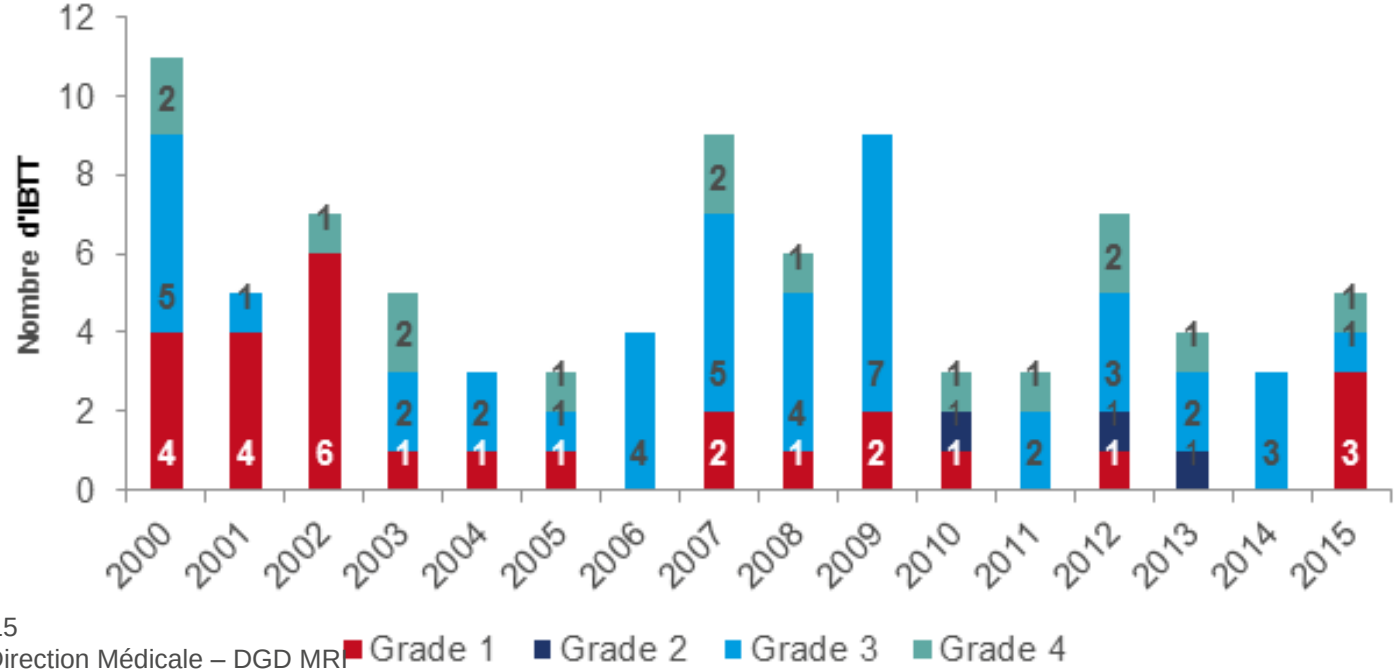
Figure 8 : Fréquence des EIR (imputabilités 2 et 3) selon le diagnostic pour 100 000 PSL transfusés, 2015



Evolution du nombre d'IBTT (imput. 2 et 3) tout PSL selon la gravité 2000 - 2015



Evolution du nombre d'IBTT (imput. 2 et 3) lors de la transfusion de CP selon la gravité 2000 - 2015



Introduction – Eléments de contexte

Arboviroses

Sept – Oct. 2014
Chikungunya

Montpellier
7 cas autochtones

Septembre 2015
Dengue

Nîmes
5 cas autochtones

Octobre 2015
West-Nile virus

Nimes
1 cas humain

Eté 2016

PCA Zika

Introduction – Eléments de contexte

Contrat d'objectifs et de performance État – Établissement français du sang (1er janvier 2015 - 31 décembre 2018)

Objectif 3.1: Poursuivre l'amélioration de la prévention des risques donneurs et receveurs

Sous l'impulsion de l'État, les vigilances vont poursuivre leur développement dans les prochaines années. L'EFS doit s'inscrire dans cette évolution pour poursuivre l'amélioration de la qualité des produits sanguins, favoriser leur bon usage et la diminution des risques associés à leur prélèvement et à leur utilisation.

Compte tenu des enjeux de santé publique, la prévention du risque microbiologique doit, par ailleurs, faire l'objet d'expérimentations et, le cas échéant, de nouvelles mesures, notamment pour ce qui concerne les risques émergents et le risque bactérien associé à la transfusion de concentrés plaquettaires.

La généralisation du dispositif est conditionnée par un arbitrage préalable des tutelles.

Introduction – Eléments de contexte

- Etude d'**I**mpact du **P**rocédé **I**ntercept en **Py**rénées-Méditerranée (IPIPY)

- Etude d'impact du déploiement du procédé INTERCEPT appliquée aux Concentrés plaquettaires à l'échelle d'une région étendue :
  - Organisationnels et en particulier sur les différents métiers de la chaine transfusionnelle
  - Sur les ressources humaines
  - Sur les achats et investissements
  - Immobiliers
  - Sur la délivrance des CP aux patients
  - Sur la logistique
  - Sur le système d'information

- Cette étude n'avait pas pour vocation d'évaluer l'efficacité thérapeutique des plaquettes traitées par Intercept (Effipap)

Introduction – Eléments de contexte

L'étude IPIPy a été réalisée sur la période du 07 septembre au 07 décembre 2015 : 7500 CP ont été traités.

Actions préalables à la mise en place du traitement INTERCEPT des CP :

- ✓ Adaptation des caractéristiques des CPA prélevés +++
- ✓ Organisation des locaux
- ✓ Information des prescripteurs ++
  - Photothérapie
  - Irradiation – CMV négatif

Etude mise en place dans un environnement contraint :

- ✓ Organisation des postes de travail au sein du service de Préparation
- ✓ Organisation de la logistique
- ✓ Sortie des CP traités INTERCEPT avant fin de J+1

Etude menée dans un contexte compliqué par des évènements intercurrents (West Nile, SSP+…)

SOMMAIRE

INTRODUCTION – ÉLÉMENTS DE CONTEXTE

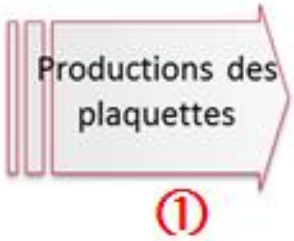
PROCÉDÉ INTERCEPT

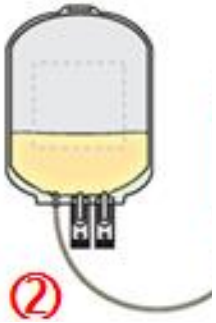
DÉPLOIEMENT DU PROCÉDÉ À L'EFS PYRÉNÉES-MÉDITERRANÉE

IMPACTS RECEVEUR

CONCLUSION

Procédé INTERCEPT



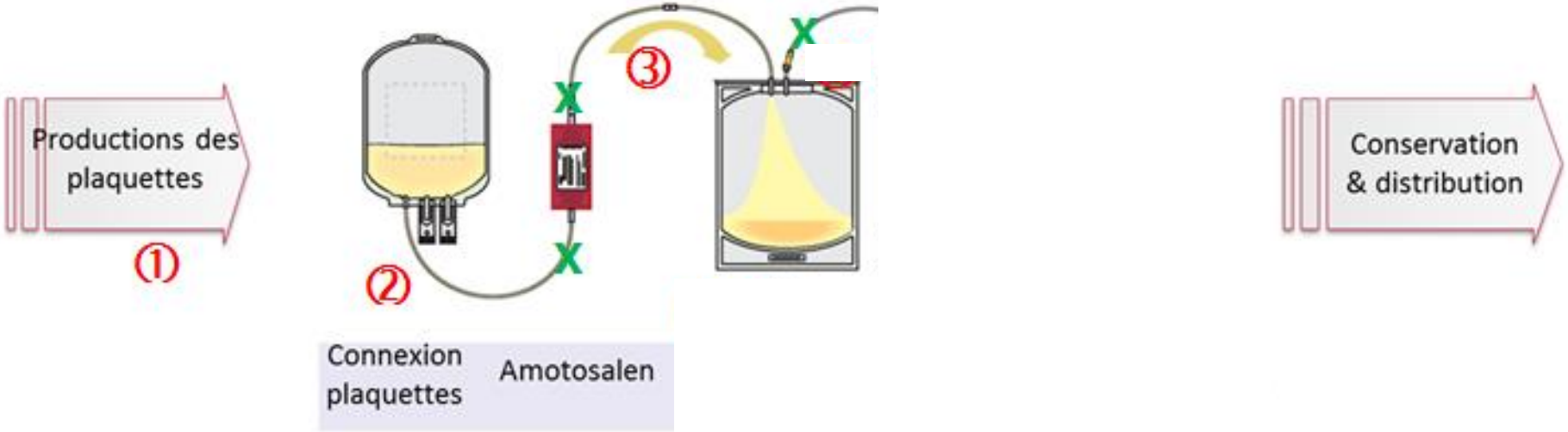


CPA
MCPS

① Étapes du procédé

X Canule ouvre circuit

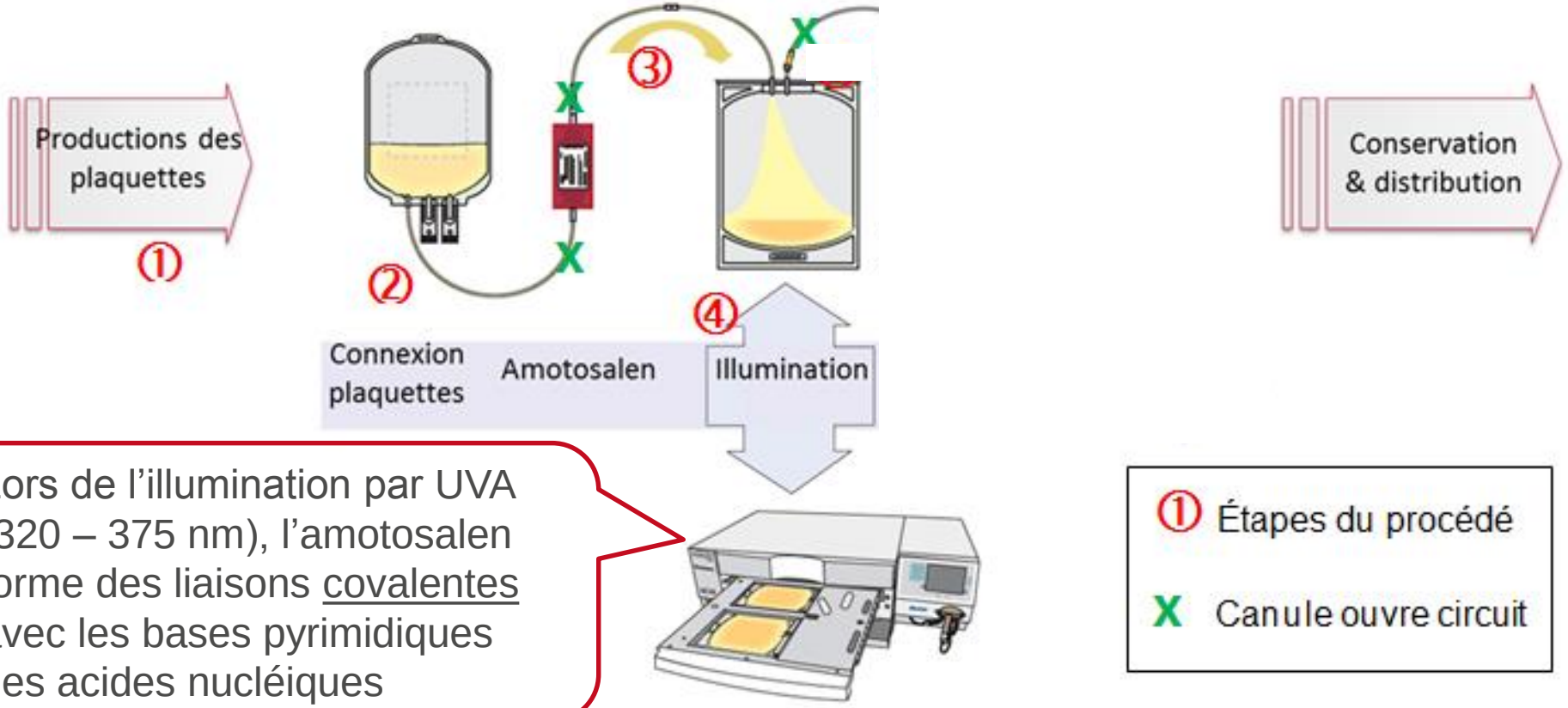
Procédé INTERCEPT



① Étapes du procédé

X Canule ouvre circuit

Procédé INTERCEPT

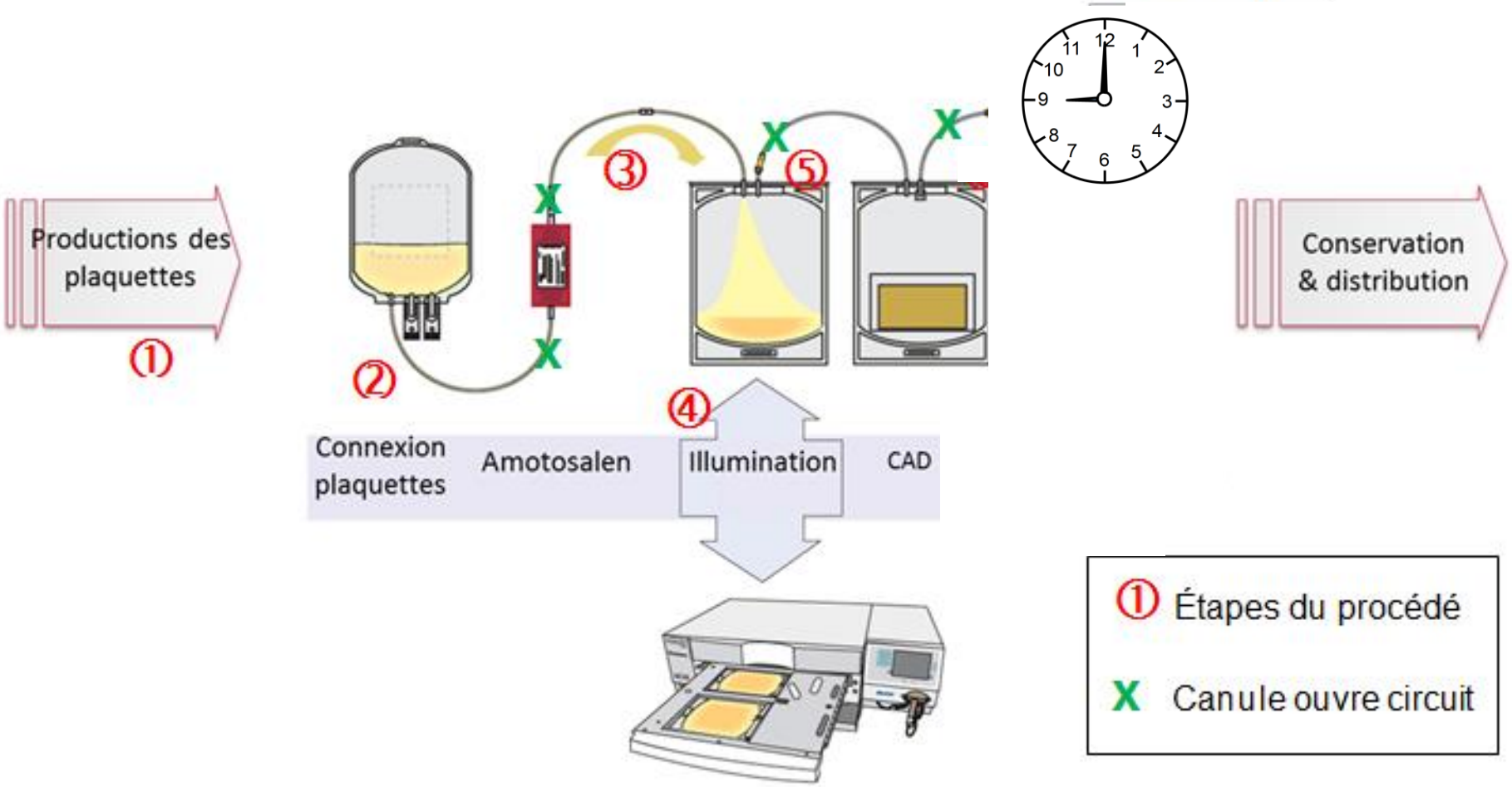


Lors de l'illumination par UVA (320 – 375 nm), l'amotosalen forme des liaisons <u>covalentes</u> avec les bases pyrimidiques des acides nucléiques

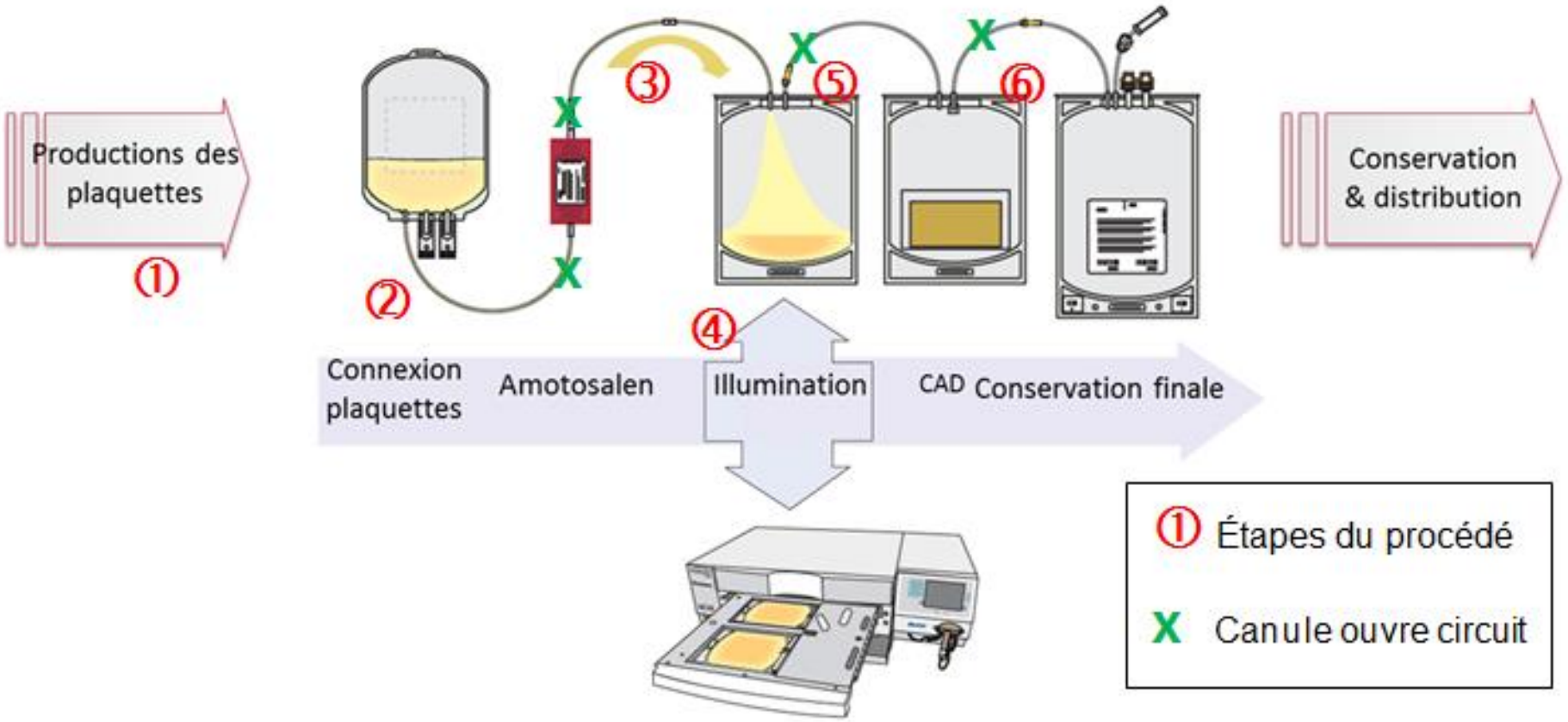
① Étapes du procédé

X Canule ouvre circuit

Procédé INTERCEPT



Procédé INTERCEPT



SOMMAIRE

INTRODUCTION – ÉLÉMENTS DE CONTEXTE

PROCÉDÉ INTERCEPT

DÉPLOIEMENT DU PROCÉDÉ À L'EFS PYRÉNÉES-MÉDITERRANÉE

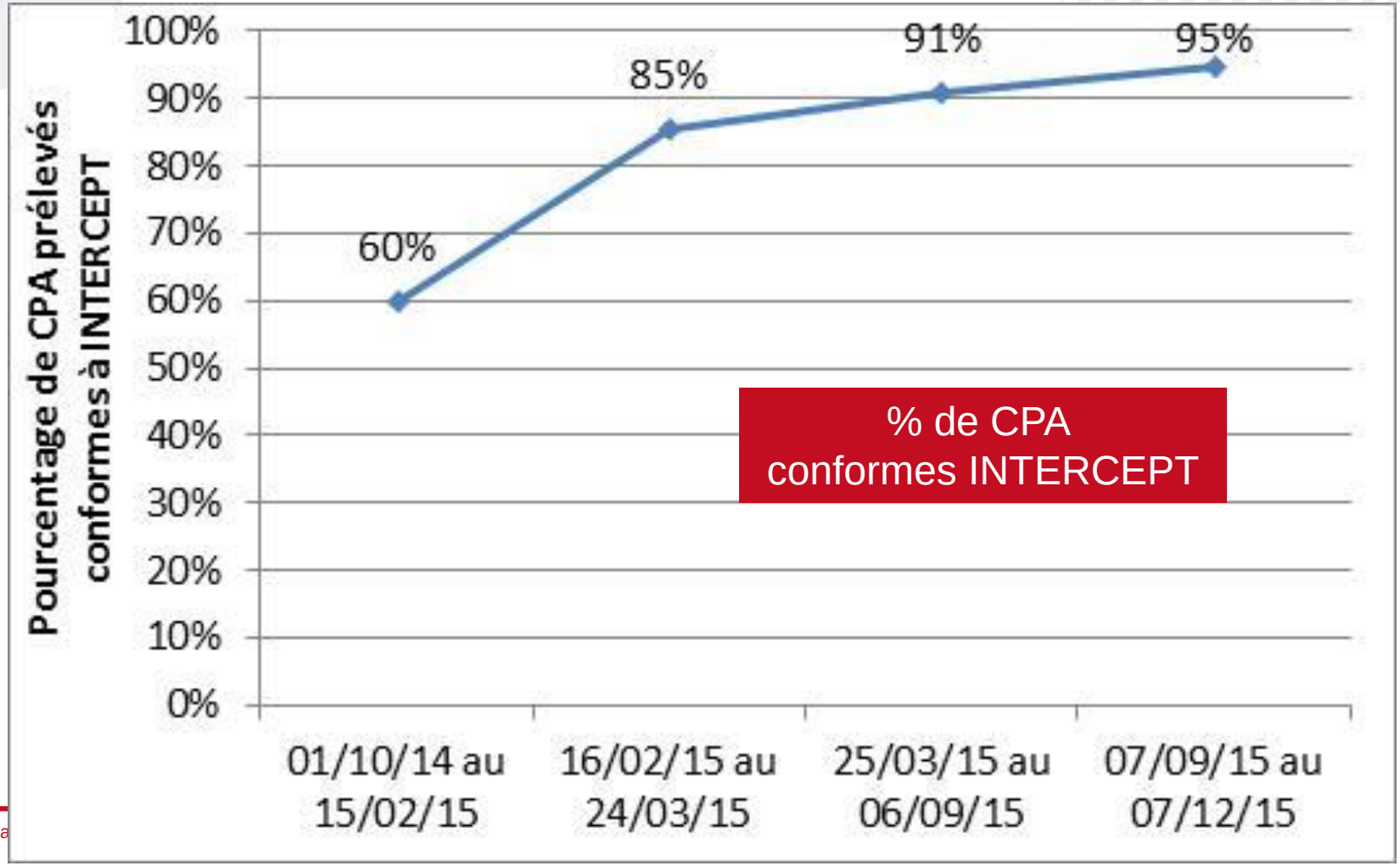
IMPACTS RECEVEUR

CONCLUSION

Déploiement

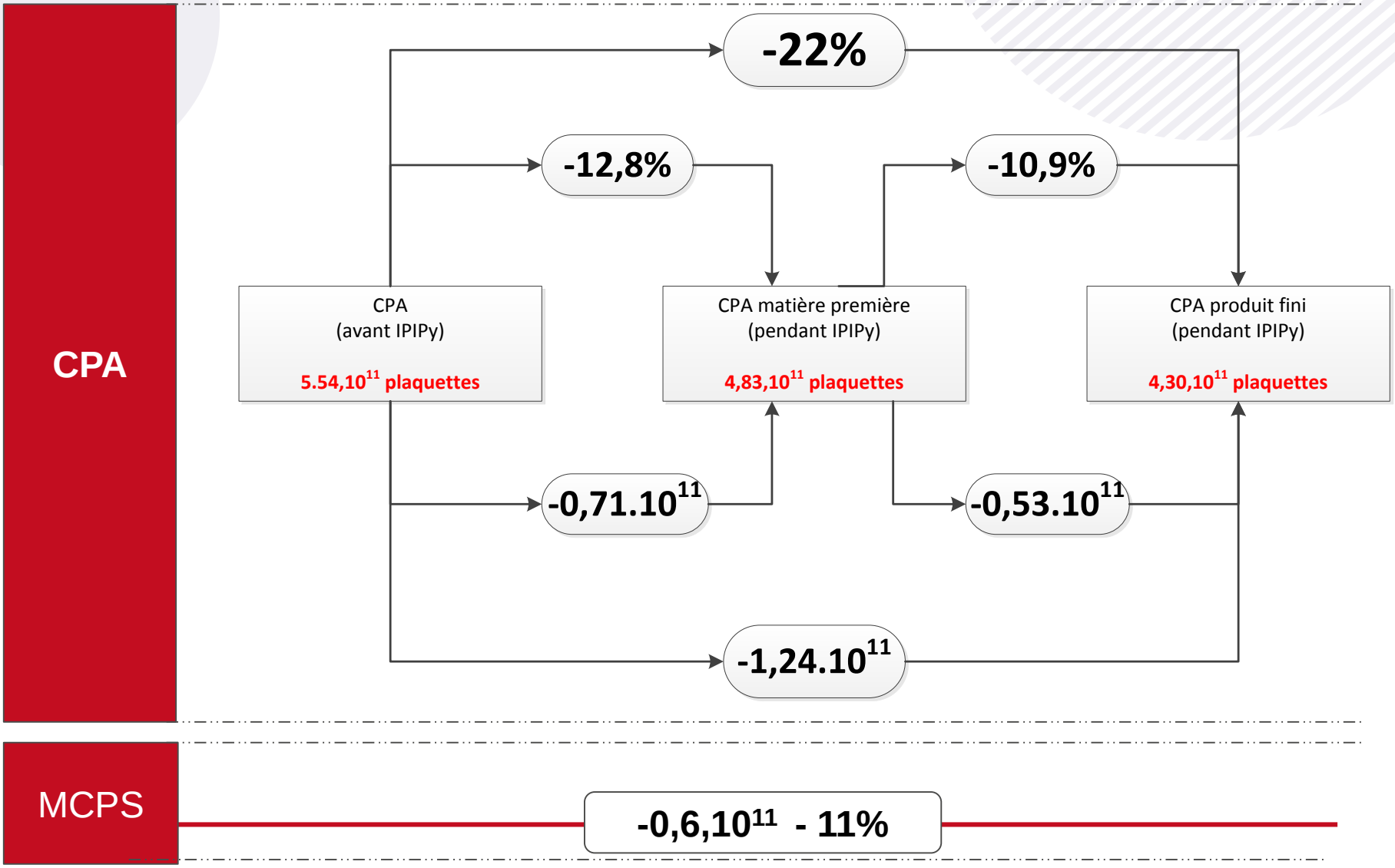
	Caractéristiques PSL Applicable au produit fini	Spécifications INTERCEPT CERUS Applicable à la matière première
Volume (en mL)	< 600	300 – 420
QPA (en 1.10^{11} plaq)	>2	2,5 – 7

Déploiement



Déploiement

Impacts en PREPA (Quantité de Principe Actif)



Déploiement

Transformation Irradiation

Avis favorable de l'AFSSAPS (oct. 2009)

- Acceptation de la revendication d'inactivation des lymphocytes T dans les Concentrés plaquettaires traités par Amotosalen
- Cet avis favorable permet d'éviter l'irradiation des CP traités par le système INTERCEPT

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

afssaps

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

19 OKT. 2009

Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques
Département de l'Evaluation des Produits Biologiques
Cellule Sécurité et Evaluation des Produits Sanguins Labiles
Dossier suivi par : Elodie POUCHOL / Laurent AGUSTIN
elodie.pouchol@afssaps.sante.fr / laurent.agustin@afssaps.sante.fr
Tél. +33 (0)1 55 87 35 15 / 34 71 - Fax. : +33 (0)1 55 87 34 92
Assistante : Sophie Chabaz / 34 87
MNM : 0906-07
GTE-PSL N° 07

Madame Jennifer Yonemura
Sr. Manager, Regulatory Affairs
CERUS Corporation
2411 Stanwell Drive
CONCORD, CA 94520
USA

Saint-Denis, le 14 OCT. 2009

Objet : NxPSL-03.001 : Concentré de plaquettes d'aphérèse déleucocyté en solution additive de conservation InterSol (Fenwal) et ayant subi le traitement photochimique INTERCEPT Blood System pour les plaquettes (Cerus)

Madame,

En date du 28 janvier 2009, vous m'avez fait parvenir un complément pour le dossier d'évaluation du Produit Sanguin Labile (PSL) cité en objet.

Lors de sa réunion du 02 juillet 2009, le Groupe de Travail Evaluation des Produits Sanguins Labiles (GTE-PSL) a examiné le complément intitulé « *INTERCEPT Blood System for Platelets. Expansion of Label Claim for Use of INTERCEPT to Inactivate T cells for Prevention of TA-GVHD and as an Alternative to Irradiation* » et a rendu l'avis ci-dessous que je fais mien :

Avis favorable avec questions non suspensives

Les données biologiques fournies dans le dossier prouvent qu'il existe une bonne marge de sécurité, en termes d'inactivation des lymphocytes T, pour le procédé Intercept en comparaison avec l'irradiation. Les études appellent cependant des remarques et les questions non suspensives suivantes :

- Pour l'étude DE L 012 :
  - Il est demandé de préciser si la mise en évidence des clones de lymphocytes T par lecture au microscope a été faite : i) par deux manipulateurs différents ii) en aveugle iii) si une validation de cette lecture a préalablement été réalisée par corrélation avec un test d'incorporation de thymidine tritiée qui permet d'objectiver la prolifération des lymphocytes T.
  - Il est demandé de préciser si les plaques ont été lues à des temps antérieurs à trois semaines (J7 et J14).
- Pour l'étude RE L 036 :
  - Il est remarqué qu'il aurait pu être utilisé une technique Q-PCR plus sensible et qu'il aurait pu être étudié l'expression par RQ-PCR de gènes exprimés exclusivement dans les lymphocytes T en prenant soin de recourir à des amorces spécifiques de la population ciblée.

Déploiement

Qualification CMV-

Avis favorable de l'ANSM (mai. 2015)

- Acceptation de la revendication d'équivalence CMV-
- Cet avis favorable permet d'éviter la qualification CMV- sur les CP traités par le système INTERCEPT

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins
Equipe Produits Sanguins Labiles
Direction de l'évaluation : Pôle qualité pharmaceutique, sécurité virale et non clinique
Dossier suivi par : Laurent AOUSTIN / Wahiba OUALIKENE-GONIN
laurent.aoustin@ansm.sante.fr / wahiba.oualikene-gonin@ansm.sante.fr
Tél. +33 (0)1 55 87 35 04 - **Fax.** : +33 (0)1 55 87 34 92
Assistante : Sandrine DENIS / 35 88
E-mail : sandrine.denis@ansm.sante.fr
N/Réf. : 1505-02
Réf. GTSV : GTSV2015-02 (GTSVI N°157)
N° Otes sortant : 2015052200199

Madame Jennifer Yonemura
Sr. Manager, Regulatory Affairs
CERUS Corporation
2411 Stanwell Drive
CONCORD, CA 94520
USA

Saint-Denis, le 29 MAI 2015

Objet : Concentrés de plaquettes traités par le procédé Intercept Blood System (MCPSD-IA et CPAD-IA). Expansion of claims to support use of Intercept pathogen inactivation process in place of CMV testing and leukoreduction. Réponse aux questions de l'ANSM

Madame,

En date du 18 février 2015, vous m'avez fait parvenir un complément de dossier relatif aux Produits Sanguins Labiles (PSL) cités en objet.

Après évaluation des données fournies, je suis en mesure de formuler l'avis suivant :

AVIS FAVORABLE avec questions non suspensives

L'analyse de risque soumise est basée sur des données de la littérature, pour l'établissement de la configuration considérée comme "worst-case" scénario. Pour être plus précise, elle devra être révisée et modifiée pour prendre en compte les éléments suivants :
- La charge virale potentielle présente dans une unité plaquettaire dépend de la quantité de sang total nécessaire pour sa fabrication (et donc du rendement du procédé de fabrication (préparation MCPSD ou prélèvement CPAD) et non strictement du volume final de produit fini). Le calcul des facteurs de sécurité doit prendre en compte la charge virale potentielle totale contenue dans la quantité totale de matières premières. De plus, cette charge virale est composée de virus plasmatique et cellulaire, ces deux composantes doivent être distinguées dans l'analyse.
- L'évaluation de la réduction de la charge virale plasmatique et cellulaire et le choix des facteurs de réduction pris en considération doivent être argumentés précisément par les études de validation virale correspondantes (selon le cas, résultats des essais à charge virale cellulaire ou plasmatique des échantillons lors des études de validation).
- Des calculs de facteurs de sécurité prenant en compte l'étape de déleucocytation doivent être effectués.

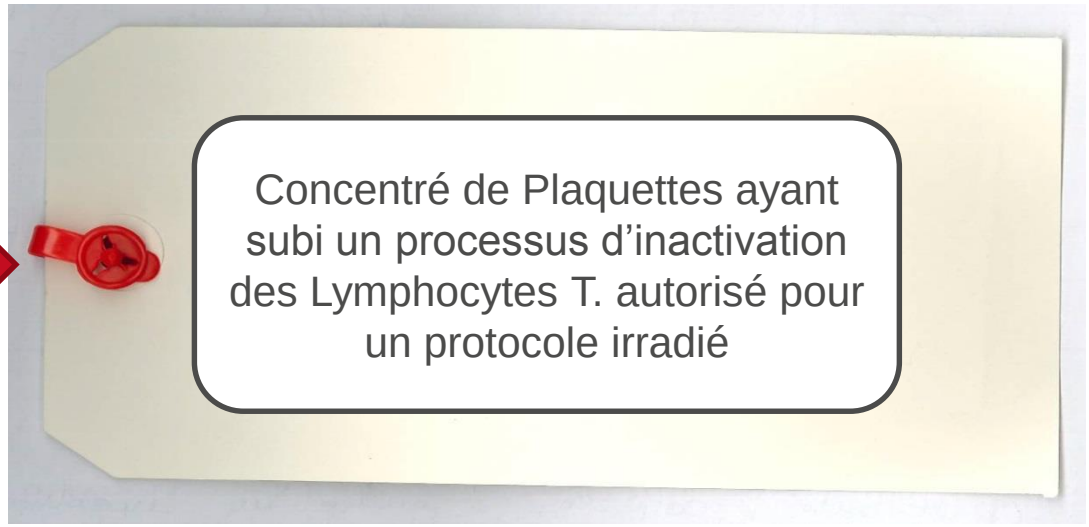
Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de ma considération distinguée.

Déploiement

➲ Pas de modification de la prescription de Concentrés plaquettaires

- Acte transfusionnel : **CIRCULAIRE DGS/DHOS/AFSSAPS N°** 03/ 582 du 15 décembre 2003 relative à la réalisation de l'acte transfusionnel.

Première étape: le contrôle ultime de concordance



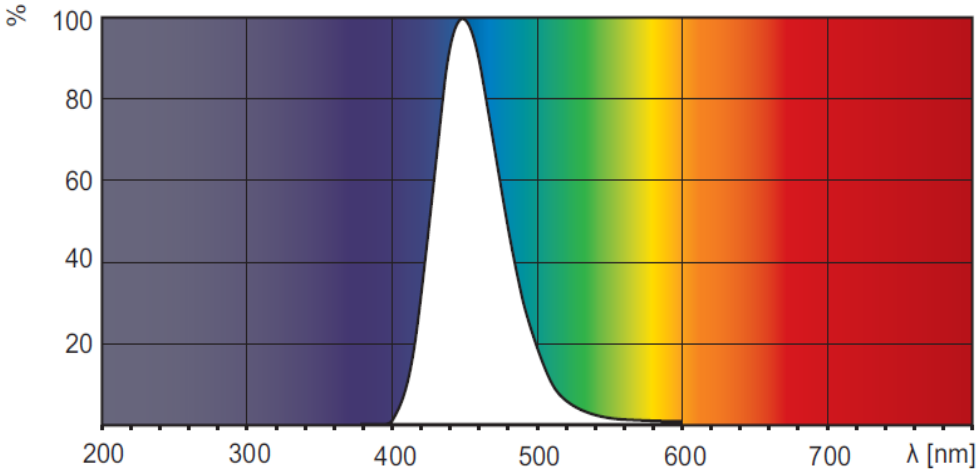
Déploiement

Cas particulier de la photothérapie

« Les nouveau-nés nécessitant une transfusion de plasma durant un traitement de l'hyperbilirubinémie par photothérapie doivent être pris en charge au moyen de dispositifs de photothérapie n'émettant pas de rayonnements d'une longueur d'onde inférieure à 425 nm, afin d'éviter la potentialisation théorique d'une interaction entre la lumière UVA et l'amotosalen, pouvant conduire à un érythème ».

- Précaution d'emploi définie par CERUS, dans le dossier pour marquage CE en 2002
- Précaution d'emploi reprise *in extenso* dans les recommandations transfusionnelles HAS sur le plasma IA (juillet 2012)

Lors de l'illumination par UVA (320 – 375 nm), l'amotosalen forme des liaisons <u>covalentes</u> avec les bases pyrimidiques des acides nucléiques



Déploiement

Cas particulier de la photothérapie

« Les nouveau-nés nécessitant une transfusion de plasma durant un traitement de l'hyperbilirubinémie par photothérapie doivent être pris en charge au moyen de dispositifs de photothérapie n'émettant pas de rayonnements d'une longueur d'onde inférieure à 425 nm, afin d'éviter la potentialisation théorique d'une interaction entre la lumière UVA et l'amotosalen, pouvant conduire à un érythème ».

- Précaution d'emploi définie par CERUS, dans le dossier pour marquage CE en 2002
- Précaution d'emploi reprise *in extenso* dans les recommandations transfusionnelles HAS sur le plasma IA (juillet 2012)

- Nouvelles Recommandations HAS sur la transfusion de plaquettes (octobre 2015)
  - Pic UVA < 425 nm
  - Ou longueur d'onde < 375 nm

SOMMAIRE

INTRODUCTION – ÉLÉMENTS DE CONTEXTE

PROCÉDÉ INTERCEPT

DÉPLOIEMENT DU PROCÉDÉ À L'EFS PYRÉNÉES-MÉDITERRANÉE

IMPACTS RECEVEUR

CONCLUSION

Impacts receveur

Nombre de patients transfusés en concentrés plaquettaires (IA = Inactivé Amotosalen)

Nb de patients transfusés en CP	Période de référence 07/09/14 au 07/12/14	Période INTERCEPT 07/09/15 au 07/12/15
Patients transfusés en CP IA	/	1789
Patients transfusés en CP non IA	2000	267
Patients transfusés en CP non IA et IA	/	205
Total des patients transfusés en CP	2000	1851

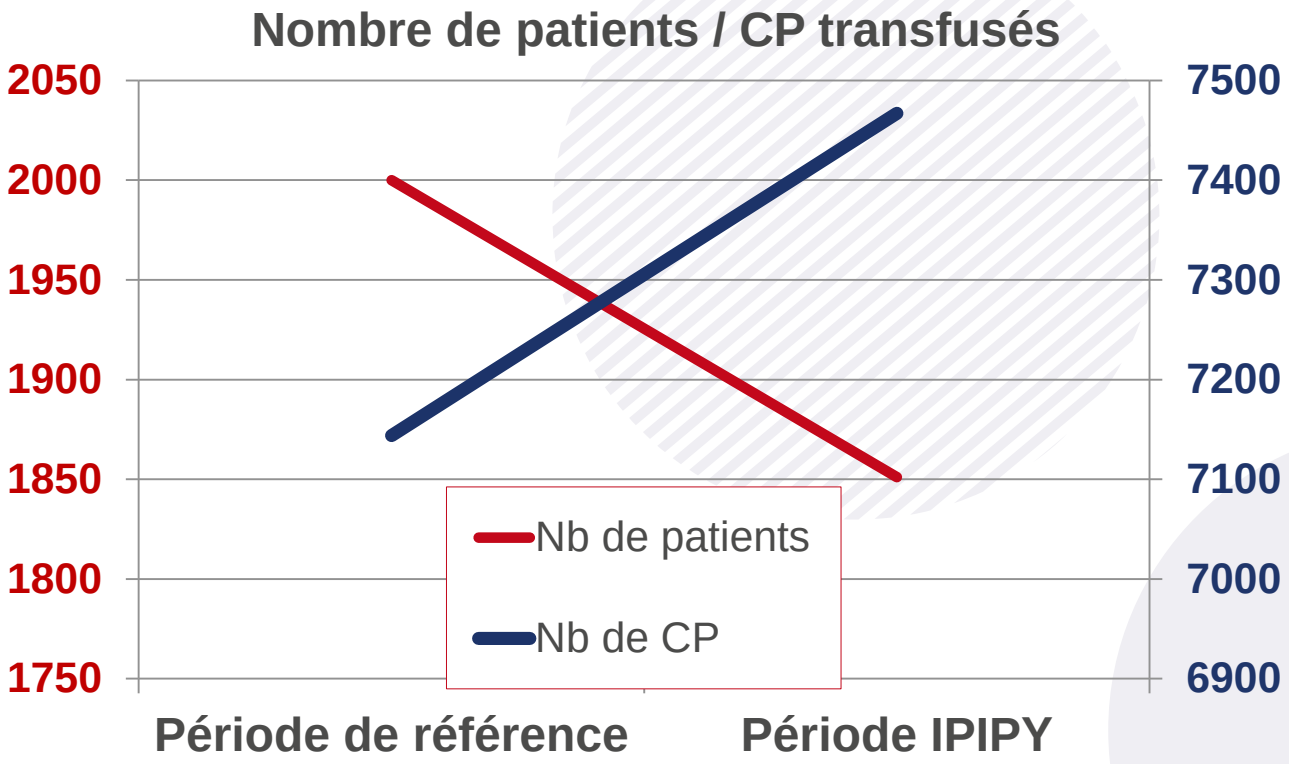
[1] 205 patients ont été transfusés avec des CP Non IA, dont 177 dans la semaine qui a suivi le début d'IPIPy (CP préparés avant le démarrage d'IPIPy, mais délivrés après le début d'IPIPy). Les CP préparés avant la fin de l'étude (avant le 07 décembre 2015), mais transfusés après le 7 décembre 2015 n'ont pas été pris en compte dans l'analyse des indicateurs portant sur l'activité de délivrance.

Impacts receveur

Nombre de concentrés plaquettaires transfusés ; CPA versus MCPS ; IA versus Non IA

Nombre de CP transfusés	Période 1 07/09/14 au 07/12/14	Période INTERCEPT 07/09/15 au 07/12/15
CPA non IA	2759	174
CPA IA		2136
Total CPA	**2759**	**2310**
MCP non IA	4385	360
MCP IA		4797
Total MCP	**4385**	**5157**
Total CP Non IA	**7144**	**534**
Total CP IA	**0**	**6933**
Total général	**7144**	**7467**
Proportion MCPS / CP	**61%**	**69%**

Impacts receveur



Nombre moyen de CP transfusés par patient	Période de référence 07/09/14 au 07/12/14	Période INTERCEPT 07/09/15 au 07/12/15
Total moyen de CP / patient	3,6	4,0

+11%

Impacts receveur

QPA moyenne transfusée par patient, par épisode transfusionnel exprimée en 10^{11} plaquettes

	Période de référence 07/09/14 au 07/12/14	Période INTERCEPT 07/09/15 au 07/12/15
QPA moyenne / ET	4,52	3,92

-12,8%

QPA totale cumulée par patient, exprimée en 10^{11} plaquettes

QPA totale cumulée	Période1 07/09/14 au 07/12/14	IPIPy 07/09/15 au 07/12/15
QPA médiane	6,1	5,9
QPA moyenne	16,1	15,8

-3%

Impacts receveur

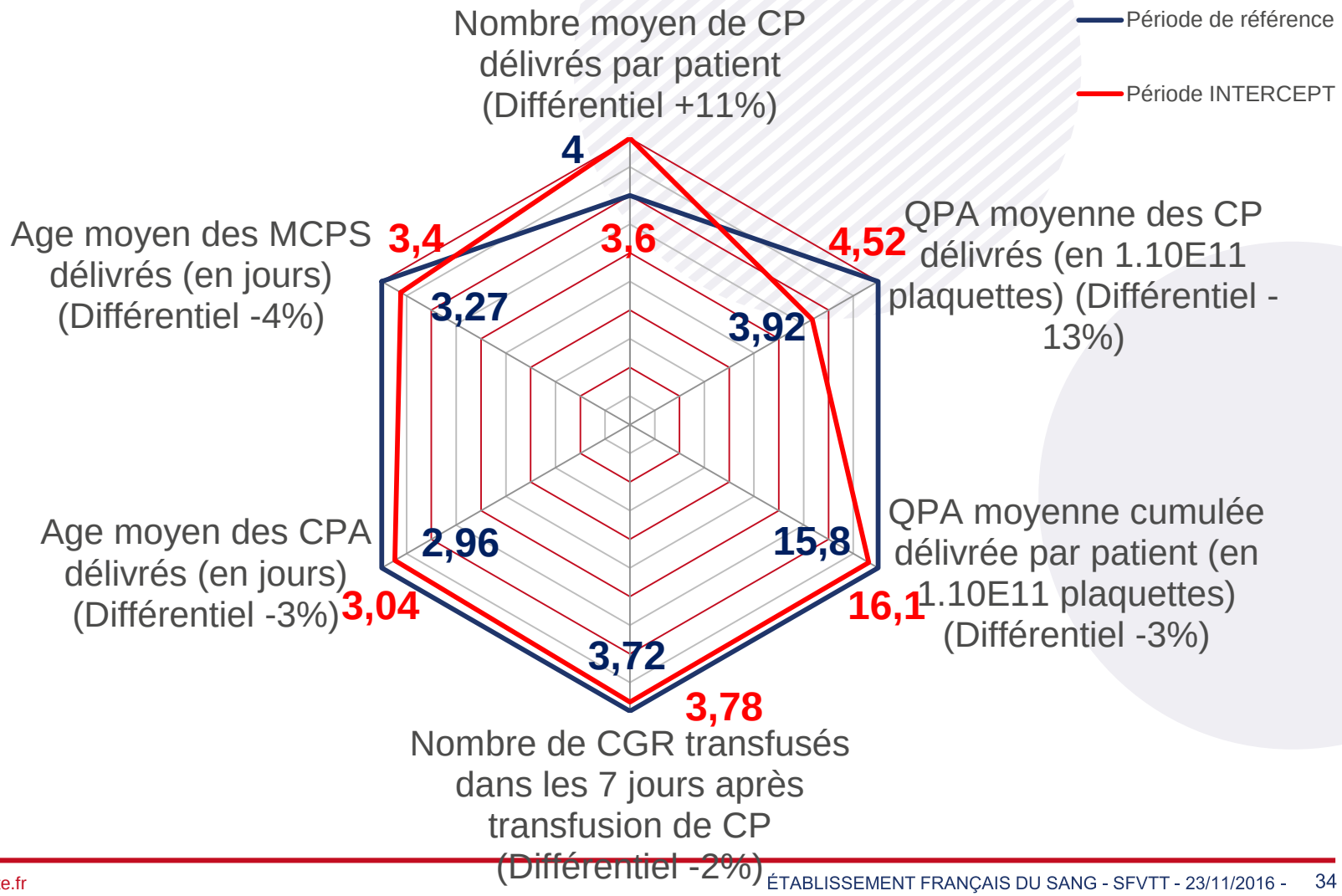
Nombre moyen de CGR transfusés dans les 7 jours après transfusion de CP

	Période de référence 07/09/14 au 07/12/14	Période INTERCEPT 07/09/15 au 07/12/15
Nombre de CGR	3,78	3,72

=

Impacts receveur

Synthèse



Impacts receveur

Hémovigilance

Répartition des EIR sur CP-IA (CPA-IA et MCPS-IA), par imputabilité et gravité.
Nombre d'EIR déclaré *(incidence rapportée pour 10^5 CP)*

CP-IA Grade	Imput. 0	Imput. 1	Imput. 2	Imput. 3	Total
0					
1		8	5	5	18
2				1	1
3					
4	1				1
Total	1	8	5	6	20 (286)

Répartition par diagnostic des EIR déclarés sur CP-IA d'imputabilité 1 (possible) à 3 (certaines)

Diagnostic	Imput. 1	Imput. 2	Imput. 3	Total
Allergie	1	4	3	8
Réaction fébrile non hémolytique (RFNH)	6		2	8
Réaction hypotensive	1		1	2
Incompatibilité immunologique		1		1
Total	8	5	6	19

Impacts receveur

Hémovigilance

- ✓ 19 EIR d'imputabilité 1 à 3 ont été déclarés sur CP-IA, soit un taux de 271 EIR pour 10^5 CP-IA.
- ✓ Aucun EIR n'a conduit à remettre en cause la transfusion de CP-IA.
- ✓ En cas de nécessité, la possibilité de recourir à une recherche d'anticorps anti-Amotosalen a été proposée et documentée. Suite aux EIR sur CP-IA, aucune recherche d'anticorps anti-Amotosalen n'a été demandée au cours de l'étude.

Cas particulier de la transfusion néonatale

- ✓ 20 nouveau-nés de moins de 7 jours ont été transfusés en CP pendant l'étude, pour un total de 30 CP.
- ✓ Au décours de ces 30 épisodes transfusionnels, aucun EIR n'a été déclaré.
- ✓ Un seul nouveau-né a eu un traitement par photothérapie dans les suites immédiates de la transfusion d'un CP-IA, sans signalement d'érythème

SOMMAIRE

INTRODUCTION – ÉLÉMENTS DE CONTEXTE

PROCÉDÉ INTERCEPT

DÉPLOIEMENT DU PROCÉDÉ À L'EFS PYRÉNÉES-MÉDITERRANÉE

IMPACTS RECEVEUR

CONCLUSION

Conclusion

- Le procédé INTERCEPT n’est pas complexe à mettre en place, mais nécessite un travail d’intégration au sein de la chaîne transfusionnelle : Prélèvement / Préparation / CQ / Logistique / Distribution / Délivrance et services « support ».

- L’impact sur le prélèvement des CPA est importante pour l’EFS Pyrénées-Méditerranée.

- La contrainte la plus importante est le respect des délais de traitement en respectant la logistique d’approvisionnement vers les sites distants.

- Aucun effet délétère n’a été notifié chez les receveurs de CP traitées INTERCEPT. Le seul impact notable est l’augmentation de la fréquence des épisodes transfusionnels

- Concernant la néonatologie : évolution des recommandations HAS et marquages FDA et CE

Merci

Contact

Laurent BARDIAUX

- e-mail : laurent.bardiaux@efs.sante.fr
- Tél. : 05 61 31 20 32