

**INTERCEPT BLOOD SYSTEM POUR PLASMA
TRAITEMENT PHOTOCHEMIQUE (TPC) DU PLASMA
PAR CHLORHYDRATE D'AMOTOSALEN ET UVA**

INTERCEPT Blood System pour plasma est un dispositif médical à usage unique (DMU) de classe III conçu pour la préparation *ex vivo* et le stockage du plasma viro-inactivé aux fins de transfusion. INTERCEPT Blood System pour plasma sert à inactiver les bactéries, virus, parasites et leucocytes. Ce procédé de traitement des produits plasmatiques permet de réduire les risques de transmission de virus, de bactéries et de parasites associés à toute transfusion. Il permet également de limiter les risques d'effets indésirables liés à une transfusion de leucocytes donneurs contaminants. Ce dispositif utilise le chlorhydrate d'amotosalen ou amotosalen HCl (composé photoactif) et une illumination par rayons ultraviolets de grande longueur d'onde (UVA) pour traiter le plasma par photochimie.

INTERCEPT Blood System pour plasma est un DMU de traitement en plastique stérile contenant un trajet de liquide apyrogène. Le DMU comprend une poche en plastique contenant 15 mL de solution d'amotosalen, une poche d'illumination en plastique, un dispositif d'adsorption et trois conteneurs de stockage en plastique qui sont intégrés en séquence. Le DMU est fabriqué à base de plastiques polyoléfiniques inertes PL 2411, PL 2410 et PL 269 compatibles avec le plasma.

Le plasma collecté par aphérèse ou préparé à partir de sang total (contenant $< 4 \times 10^6$ érythrocytes/mL) est raccordé au DMU de traitement à l'aide d'un dispositif de raccordement stérile. Le volume du plasma à traiter doit être compris entre 385 et 650 mL, anticoagulant compris et avant l'ajout d'amotosalen. Le plasma traverse la poche d'amotosalen par écoulement avant de pénétrer dans la poche d'illumination. Avant l'illumination, la concentration nominale en amotosalen du plasma est de 150 μ M. L'illumination est assurée par l'illuminateur INTERCEPT. Ce dispositif auxiliaire de Classe I est contrôlé par un microprocesseur et conçu pour fournir un traitement UVA cible de 3 Joules/cm².

Le DMU de traitement pour plasma INTERCEPT inclut un dispositif d'adsorption (Compound Adsorption Device, CAD) qui réduit de façon significative le niveau d'amotosalen résiduel dans le plasma avant le stockage. Le CAD se compose de billes d'adsorbant broyées et d'un liant à base de polyéthylène de haut poids moléculaire. Le plasma illuminé traverse le CAD par écoulement gravitaire avant de pénétrer dans les conteneurs de stockage. Le plasma INTERCEPT est stocké conformément aux exigences relatives au plasma congelé jusqu'à ce qu'il soit utilisé pour une transfusion.

Chlorhydrate d'amotosalen ou amotosalen HCl

L'amotosalen HCl est un composé de psoralène synthétique qui s'intercale de façon réversible entre les régions hélicoïdales de l'ADN et de l'ARN. Lors de l'illumination par rayons UVA de 320 à 400 nm, l'amotosalen forme des liaisons covalentes avec les bases pyrimidiques des acides nucléiques. Les génomes ainsi réticulés des agents pathogènes et

des leucocytes ne peuvent plus fonctionner ni se répliquer. Aucune action pharmacologique de l'amotosalen résiduel n'est attendue.

Plasma INTERCEPT

Indications

Le plasma INTERCEPT est indiqué chez les patients nécessitant des transfusions de plasma ou une plasmaphérèse thérapeutique, conformément aux directives de pratique clinique. Les essais cliniques chez les patients ont montré que le plasma traité par INTERCEPT Blood System était bien toléré et conservait une efficacité thérapeutique comparable à celle du plasma congelé frais standard. Le plasma INTERCEPT peut être utilisé pour traiter un déficit unique en facteur de coagulation ou en protéine antithrombotique pour lequel aucun concentré n'est disponible, ainsi que pour traiter des déficits multiples en facteurs de coagulation ou en protéines antithrombotiques. Le plasma INTERCEPT peut également être utilisé pour une plasmaphérèse chez les patients atteints de purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT). Le traitement par INTERCEPT peut être utilisé au lieu des rayons gamma pour prévenir une maladie du greffon contre l'hôte (Graft versus Host Disease, GvHD) post-transfusionnelle. Le plasma traité par photochimie avec INTERCEPT Blood System peut être conservé et transfusé selon les méthodes standard applicables au plasma congelé.

Inactivation des agents pathogènes

Lors d'études non cliniques portant sur INTERCEPT Blood System pour plasma, l'inactivation de virus, de bactéries, de parasites et de leucocytes donneurs a été démontrée.

FICHE TECHNIQUE INTERCEPT POUR PLASMA

Virus

INTERCEPT Blood System pour plasma est capable d'inactiver toute une variété de virus. Les virus dont l'inactivation a été démontrée figurent dans la liste ci-dessous :

Virus testés avec INTERCEPT Blood System pour plasma	Étendue de l'inactivation* (réduction log₁₀)
Virus enveloppés	
HIV-1 (avec cellules)**	> 6,7
HIV-1 (sans cellules)	> 6,8
HBV (hépatite B - MS-2)	> 4,5
HCV (hépatite C - Hutchinson)	> 4,5
HTLV-I (leucémie lymphoïde T de l'adulte)**	≥ 4,5
HTLV-II (leucémie lymphoïde T de l'adulte)**	> 5,7
WNV (virus West Nile)	≥ 6,8
SARS-CoV (coronavirus humain)	≥ 5,5
BVDV (virus de la diarrhée virale bovine, virus modèle HCV humain)	≥ 6,0
DHBV (virus de l'hépatite B du canard, virus modèle HBV humain)	4,4 - 4,5
Chikungunya (virus du chikungunya)	≥ 7,6
Influenza A H5N1 (virus de la grippe aviaire)	> 5,7
Virus non enveloppés	
BTV (virus de la fièvre catarrhale ovine)	5,1
Adénovirus humain type 5	≥ 6,9
Parvo (Parvovirus B19)	1,8

* « > » : inactivation sous la limite de la détection du dosage

« ≥ » : inactivation égale ou sous la limite de la détection du dosage

** inoculum intracellulaire

Bactéries

Bien qu'une contamination bactérienne ne soit pas courante pour le plasma, des études menées sur des organismes Gram-positifs et Gram-négatifs représentatifs ont démontré l'efficacité du procédé INTERCEPT en termes d'inactivation bactérienne. De plus, des études ont démontré l'inactivation de deux bactéries spirochètes : *Treponema pallidum*, pour lequel le sang est actuellement traité, et *Borrelia burgdorferi*. Des études ont été menées sur ces organismes car ils sont reconnus comme ayant une présence asymptomatique dans le sang au cours d'infections chroniques. Les bactéries dont l'inactivation a été démontrée figurent dans la liste ci-dessous :

Espèces bactériennes testées avec INTERCEPT Blood System pour plasma	Étendue de l'inactivation* (réduction log₁₀)
Bactéries Gram-négatives	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≥ 7,4
<i>Yersinia enterocolitica</i>	> 7,3
<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (Agent HGE)	> 4,2
Bactéries Gram-positives	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	> 7,3
Bactérie spirochète	
<i>Treponema pallidum</i> (syphilis)**	> 5,9
<i>Borrelia burgdorferi</i> (maladie de Lyme)	> 10,6

* « > » : inactivation sous la limite de la détection du dosage

« ≥ » : inactivation égale ou sous la limite de la détection du dosage

** inoculum intracellulaire

Parasites

INTERCEPT Blood System pour plasma est capable d'inactiver les parasites contaminants. Plusieurs études *in vitro* ont démontré l'inhibition de la réplification des parasites après un traitement photochimique. Le tableau ci-dessous récapitule les résultats de ces études.

Parasites testés avec INTERCEPT Blood System pour plasma	Étendue de l'inactivation* (réduction log₁₀)
<i>Plasmodium falciparum</i> ** (paludisme)	≥ 6,9
<i>Trypanosoma cruzi</i> (maladie de Chagas)	> 5,0
<i>Babesia microti</i> (babésiose)	> 5,3

* « > » : inactivation sous la limite de la détection du dosage

« ≥ » : inactivation égale ou sous la limite de la détection du dosage

** : intracellulaire

Leucocytes

Le plasma étant congelé dans des conditions ne favorisant pas la conservation de cellules intactes, une GvHD post-transfusionnelle provoquée par des leucocytes est significativement moins problématique avec le plasma congelé qu'avec d'autres produits sanguins. Néanmoins, les cellules T peuvent conserver leur fonctionnalité après congélation et des GvHD post-transfusionnelles ont été observées à la suite de transfusions de plasma standard non traité par rayons gamma. Deux dosages ont été utilisés pour évaluer l'inactivation des leucocytes : la fréquence de la formation d'adduits dans l'ADN leucocytaire et le dosage de dilution avec limites pour détecter l'expansion clonale des cellules T viables. Les résultats de ces études sur le plasma indiquent une inactivation efficace des cellules T et des leucocytes (voir tableau ci-dessous). La fréquence des adduits démontrée est suffisante pour assurer l'inactivation de la plupart des gènes individuels.

Dosage	Étendue de l'inactivation
Modification de l'ADN	Environ 1 adduit de l'amotosalen pour 89 paires de base
Dosage de dilution avec limites	réduction ≥ 6,1 log ₁₀ des cellules T viables

Utilisation clinique du plasma traité par INTERCEPT

Déficits congénitaux en facteur de coagulation

Un essai clinique ouvert comportant un seul bras a permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du plasma traité par INTERCEPT chez les patients présentant des déficits congénitaux en facteurs de coagulation I (fibrinogène), II, V, VII, X, XI et XIII ainsi qu'en protéine C. Les résultats de cet essai réalisé auprès de 34 patients démontrent que, pour la plupart des facteurs évalués, le plasma traité par INTERCEPT procurait une récupération des facteurs de coagulation et une pharmacocinétique comparables à celles du plasma standard, selon les valeurs publiées, et des temps de prothrombine (PT) et de thromboplastine partielle activée (aPTT) suffisants pour assurer une hémostase adéquate. Les demi-vies terminales et les clairances respectives pour les patients atteints de déficits en facteurs de coagulation V, VII, X, XI et en protéine C étaient comparables aux valeurs publiées. Les résultats en termes de demi-vie terminale pour les facteurs I, II et XIII étaient bas par rapport aux publications médicales. Ces résultats étaient peut-être dus au nombre très faible de patients évalués (n sur 1-3 pour chaque facteur) ainsi qu'aux différences entre les méthodes d'analyse. L'hémostase a été obtenue pour toutes les transfusions thérapeutiques et le plasma traité par INTERCEPT était bien toléré.

Déficits acquis en facteur de coagulation

Un essai clinique aléatoire contrôlé à double insu a permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du plasma traité par INTERCEPT par rapport au plasma congelé frais standard chez des patients présentant des déficits acquis en facteurs de coagulation. Les résultats de cet essai réalisé auprès de 121 patients ont démontré l'efficacité du plasma traité par INTERCEPT pour le traitement des coagulopathies résultant d'une maladie hépatique chronique, dont une proportion significative de patients subissant une transplantation orthotopique du foie. Le maintien d'une hémostase adéquate au cours de la transplantation orthotopique du foie et d'autres interventions invasives était similaire entre les groupes de traitement. Les événements indésirables, y compris thrombose artérielle hépatique, décès ou réactions à la transfusion, n'étaient pas significativement différents entre les patients ayant reçu le plasma traité par INTERCEPT et ceux ayant reçu le plasma congelé frais standard.

Plasmaphérèse thérapeutique

Un essai clinique aléatoire contrôlé à double insu a permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du plasma traité par INTERCEPT par rapport au plasma congelé frais standard pour une plasmaphérèse thérapeutique chez les patients atteints de purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT). Les résultats de cet essai réalisé auprès de 35 patients ont démontré que la réponse thérapeutique à la plasmaphérèse avec le plasma traité par INTERCEPT n'était pas différente de la réponse au plasma congelé frais standard en termes de taux de rémission et de rechute, et en termes de délais de rémission et de rechute du PTT. Puisque les patients recevaient par plasmaphérèse des volumes de plasma quotidiens sur un ou deux cycles de 35 jours, l'exposition au plasma traité par INTERCEPT dans le cadre de cette étude est 10 fois supérieure à celle des études de transfusion, où les patients étaient traités pour une coagulopathie congénitale ou acquise.

Le profil d'innocuité du plasma traité par INTERCEPT dans ce cadre était similaire à celui du plasma congelé frais standard. Aucune formation d'anticorps aux néoantigènes de l'amotosalen n'a été observée.

Contre-indications

L'utilisation de plasma traité par INTERCEPT est contre-indiquée chez les patients présentant des antécédents de réponse allergique à l'amotosalen ou aux psoralènes.

Notes à l'attention des médecins

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 de 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.

Si les études menées en laboratoire ont démontré que le traitement photochimique avec INTERCEPT Blood System pour plasma réduit de façon significative l'infectivité de certains virus, bactéries et parasites, aucun procédé d'inactivation des agents pathogènes n'a été démontré comme éliminant l'infectivité de tous les pathogènes. Ce procédé d'inactivation des agents pathogènes est conçu comme un système clos. L'inactivation des agents pathogènes ne remplace pas les normes applicables au traitement en système ouvert ou fermé.

Cerus Europe B.V.
Stationsstraat 79-D
3811 MH Amersfoort
Pays-Bas
011 31 33 496 0615