

## INTERCEPT BLOOD SYSTEM POUR TRAITEMENT PHOTOCHEMIE DES PLAQUETTES (TPC) PAR CHLORHYDRATE D'AMOTOSALEN ET UVA

### INTERCEPT Blood System pour plaquettes

INTERCEPT Blood System pour plaquettes est un dispositif médical à usage unique (DMU) de classe III conçu pour la préparation *ex vivo* et le stockage des plaquettes issues d'aphérèse et de sang total. Ce système sert à inactiver un large spectre de virus, de bactéries et de parasites ainsi que des leucocytes donneurs contaminants contenus dans les composants plaquettaires. Ce procédé permet de réduire les risques de transmission de virus, de bactéries et de parasites associés à toute transfusion, de prévenir la maladie du greffon contre l'hôte, et peut également limiter les risques d'effets indésirables liés à une transfusion de leucocytes donneurs contaminants. Ce DMU utilise le chlorhydrate d'amotosalen ou amotosalen HCl (composé photoactif) et une illumination par rayons ultraviolets de grande longueur d'onde (UVA) pour traiter les composants plaquettaires par photochimie.

### DMUs de traitement pour plaquettes INTERCEPT

INTERCEPT Blood System pour plaquettes est un DMU de traitement en plastique stérile contenant un trajet de liquide apyrogène. Il existe plusieurs DMU de traitement pour plaquettes INTERCEPT — DMU petit volume (Small Volume, SV), grand volume (Large Volume, LV) et DMU avec deux poches de conservation (Dual Storage, DS). Les DMU de traitement INTERCEPT pour concentrés de plaquettes grand volume et petit volume sont chacun fourni sous forme de quatre poches intégrées sous enveloppe hermétique. Le DMU de traitement pour plaquettes INTERCEPT avec deux poches de conservation est fourni sous forme de cinq poches intégrées sous enveloppe hermétique. Ce système peut traiter les plaquettes en suspension dans du plasma, avec ou sans solutions additives. Les plaquettes en suspension dans du plasma à 100 % doivent être traitées uniquement avec le DMU de traitement LV. Quand des solutions additives pour plaquettes sont utilisées, les DMU de traitement LV, DS ou SV peuvent être utilisés et le ratio plasma/solution additive pour plaquettes dans le milieu de suspension doit être d'environ 35 %/65 %. Les plaquettes traversent la poche d'amotosalen par écoulement avant de pénétrer dans la poche d'illumination. Avant l'illumination, la concentration nominale en amotosalen du mélange plaquettaire est de 150 µM. La photoactivation 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 J/cm<sup>2</sup>. L'amotosalen résiduel et les photoproduits libres sont réduits à des niveaux bas par exposition à un dispositif d'adsorption (Compound Adsorption Device, CAD), avant le transfert des plaquettes traitées vers une poche de stockage en vue de leur libération.

### 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 de l'acide nucléique. Les génomes ainsi réticulés des agents pathogènes et des leucocytes ne peuvent plus fonctionner ni se répliquer. Aucune action pharmacologique *in vivo* de l'amotosalen résiduel n'est attendue.

### Solutions additives pour plaquettes

Solutions additives approuvées pour l'utilisation avec INTERCEPT : InterSol, SSP+. Ces solutions sont fournies séparément.

### Plaquettes INTERCEPT

Les plaquettes en suspension dans un mélange à 35 % de plasma et 65 % de solution additive qui ont été traitées avec INTERCEPT Blood System peuvent être conservées jusqu'à 7 jours à partir de la date de collecte, à une température comprise entre 20 °C et 24 °C, avec agitation douce et constante, en accord avec les procédures en vigueur dans les banques de sang. Toute extension de la durée de conservation des plaquettes doit être évaluée et validée en fonction des procédures locales en vigueur dans les banques de sang.

Les plaquettes en suspension dans du plasma à 100 % qui ont été traitées avec INTERCEPT Blood System peuvent être conservées jusqu'à 5 jours à partir de la date de collecte, à une température comprise entre 20 °C et 24 °C, avec agitation douce et constante, en accord avec les procédures en vigueur dans les banques de sang.

Le traitement des composants plaquettaires avec INTERCEPT Blood System ne sont pas significativement différents des concentrés plaquettaires non traités en termes de pH, de concentration de lactate, de nombre de plaquettes, de morphologie, de concentration de glucose, d'agrégation, de concentration totale et sécrétoire d'adénosine triphosphate, de changement de forme ou de réponse au choc hypotonique plaquettaire.

### Indications

Les composants plaquettaires traités avec INTERCEPT Blood System (« plaquettes INTERCEPT ») sont indiqués chez les patients nécessitant des transfusions de plaquettes, conformément aux directives de pratique clinique. Tout type de thrombocytopénie résultant d'une maladie, d'un traitement ou d'une lésion peut être soigné avec des plaquettes INTERCEPT. Le traitement avec 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. Les plaquettes INTERCEPT ne sont pas cliniquement différentes des plaquettes non traitées et sont perfusées selon les méthodes standard.

## FICHE TECHNIQUE INTERCEPT POUR PLAQUETTES

### Inactivation des agents pathogènes

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

### Virus

INTERCEPT Blood System pour plaquettes est capable d'inactiver toute une variété de virus. À ce jour, seuls les virus HAV et PPV ont résisté à l'inactivation. Le tableau ci-dessous récapitule les résultats de ces études.

Virus testés avec INTERCEPT Blood System	Étendue de l'inactivation* (réduction log <sub>10</sub> )	
	Plaquettes suspendues dans du plasma/solution additive	Plaquettes suspendues dans du plasma
<b>Virus enveloppés</b>		
HIV-1 (avec cellules)***	>6,1	>6,7
HIV-1 (sans cellules)	>6,2	≥4,7
Isolation clinique du HIV-1	>3,4	-
Isolation clinique du HIV-2	>2,5	-
Provirus latent HIV-1	Inactivé dans la limite de détection	-
HBV (hépatite B - MS-2)	>5,5	>4,5
HCV (hépatite C - Hutchinson)	>4,5	>4,5
HTLV-I (leucémie lymphoïde T de l'adulte)***	4,7**	≥4,5
HTLV-II (leucémie lymphoïde T de l'adulte)***	5,1**	>5,7
CMV (avec cellules)***	>5,9	-
Virus de la diarrhée virale bovine (BVDV, virus modèle HCV humain)	>6,0	≥5,4
Virus de l'hépatite B du canard (DHBV, virus modèle HBV humain)	>6,2	4,4-4,5
PRV (virus de la pseudorange, modèle CMV)	-	≥4,7
Virus West Nile	>6,0	≥6,8
SARS-CoV (coronavirus humain)	-	≥5,5
Virus Chikungunya	>6,4	≥7,6
Virus de la grippe A H5N1	>5,9	>5,7
<b>Virus non enveloppés</b>		
Virus de la fièvre catarrhale ovine, type 11	>5,0	5,1
Calicivirus	1,7 à 2,4	-
Adénovirus humain type 5	>5,9	≥6,9
Parvo (Parvovirus B19)	-	1,8

\* « > » : inactivation en dessous de la limite de la détection du dosage. Dans certains cas les tests ont une plage dynamique très petite en raison des limites des titrages de virus atteignables.

\*\* le niveau bas intrinsèque des cellules indicatrices non infectées exclut toute valeur « > » de HTLV

\*\*\* intracellulaire

« - » signifie non testé.

## FICHE TECHNIQUE INTERCEPT POUR PLAQUETTES

### Bactéries

INTERCEPT Blood System pour plaquettes est capable d'inactiver toute une variété de bactéries dans les composants plaquettaires. Des études menées sur toute une gamme de bactéries pathogènes Gram-positives et Gram-négatives ont démontré l'inactivation d'environ 6 log d'organismes, à l'exception des bactéries *P. aeruginosa* et *B. cereus* (dont les spores), dont les réductions respectives étaient de 4,5 et 3,6 log. Les spores bactériennes sont résistantes à l'inactivation ; cependant les bactéries productrices de spores, à l'état végétatif, sont sensibles à l'inactivation. Le tableau ci-dessous récapitule les résultats de ces études.

Espèces bactériennes testées avec INTERCEPT Blood System	Étendue de l'inactivation* (réduction log <sub>10</sub> )	
	Plaquettes suspendues dans du plasma/solution additive	Plaquettes suspendues dans du plasma
<b>Bactéries Gram-négatives</b>		
<i>Escherichia coli</i>	>6,4	≥7,3
<i>Serratia marcescens</i>	>6,7	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>5,6	≥6,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,5	-
<i>Salmonella choleraesuis</i>	>6,2	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	>5,9	>7,3
<i>Enterobacter cloacae</i>	5,9	-
<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (agent de l'EGH)**	-	>4,2
<b>Bactéries Gram-positives</b>		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>6,6	>7,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	6,6	>7,6
<i>Streptococcus pyogenes</i>	>6,8	-
<i>Listeria monocytogenes</i>	>6,3	-
<i>Corynebacterium minutissimum</i>	>6,3	-
<i>Bacillus cereus</i> (dont les spores)	3,6	-
<i>Bacillus cereus</i> (état végétatif)	>6,0	-
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	>6,5	-
<i>Propionibacterium acnes</i>	>6,7	-
<i>Lactobacillus species</i>	>6,9	-
<i>Clostridium perfringens</i> (état végétatif)	>7,0	-
<b>Bactérie spirochète</b>		
<i>Treponema pallidum</i> (syphilis)	≥6,8 à ≤7,0	>5,9
<i>Borrelia burgdorferi</i> (maladie de Lyme)	>6,8	>10,6

\* « > » : inactivation en dessous de la limite de la détection du dosage

\*\* : intracellulaire

« - » signifie non testé.

## FICHE TECHNIQUE INTERCEPT POUR PLAQUETTES

### Parasites

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

Parasites testés avec INTERCEPT Blood System	Étendue de l'inactivation* (réduction log <sub>10</sub> )	
	Plaquettes suspendues dans du plasma/solution additive	Plaquettes suspendues dans du plasma
<i>Plasmodium falciparum</i> ** (paludisme)	≥6,0	≥6,9
<i>Trypanosoma cruzi</i> (maladie de Chagas)	>5,3	>5,0
<i>Leishmania mexicana</i> (stade promastigote métacyclique)	>5,0	-
<i>Leishmania major</i> Jish (stade amastigote)	>4,3	-
<i>Babesia microti</i> (babésiose)	>5,3	>5,3

\* « > » : inactivation en dessous de la limite de la détection du dosage

\*\* : intracellulaire

« - » signifie non testé.

## FICHE TECHNIQUE INTERCEPT POUR PLAQUETTES

### Leucocytes

INTERCEPT Blood System pour plaquettes est capable d'inactiver des leucocytes donneurs contaminants, dont les cellules T, dans les produits plaquettaires. Plusieurs études *in vitro* ont démontré l'inhibition de la réplication des leucocytes et de la synthèse de la cytokine par les leucocytes après un traitement photochimique. Le tableau ci-dessous récapitule les résultats de ces études.

Système de dosage		Étendue de l'inactivation	
		Plaquettes suspendues dans du plasma/solution additive	Plaquettes suspendues dans du plasma
<i>In vitro</i>	Dosage de dilution avec limites	Réduction >5,4 log <sub>10</sub> des cellules T viables	Réduction ≥6,1 log <sub>10</sub> des cellules T viables
	Modification de l'ADN	Environ 1 aduit de l'amotosalen pour 83 paires de base	Environ 1 aduit de l'amotosalen pour 89 paires de base
	Réaction en chaîne par polymérase	Amplification empêchée par les adduits de l'amotosalen – ADN	-
	Synthèse de la cytokine	Élimination de la synthèse IL-8, IL-1β pendant la conservation	-
<i>In vivo</i>	Modèle murin de transfusion	Prévention de la GvHD post-transfusionnelle dans un modèle murin de transfusion à parent F <sub>1</sub>	-

« - » signifie non testé.

### **Évaluation clinique des composants plaquettaires INTERCEPT**

#### **Plaquettes issues de couches leuco-plaquettaires préparées à partir de sang total**

Un essai clinique aléatoire contrôlé à double insu a permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des plaquettes issues de couches leuco-plaquettaires en suspension dans un mélange à 35 % de plasma/65 % d'InterSol et traitées avec INTERCEPT Blood System. Les résultats de cet essai clinique réalisé auprès de 103 patients démontrent que les plaquettes issues de couches leuco-plaquettaires traitées avec INTERCEPT peuvent être utilisées de la même manière que les plaquettes non traitées chez les patients thrombocytopéniques. L'utilisation de doses égales de plaquettes issues de couches leuco-plaquettaires traitées avec INTERCEPT a abouti à des résultats similaires 1 heure et 24 heures après la transfusion, et les patients ayant reçu des plaquettes issues de couches leuco-plaquettaires traitées avec INTERCEPT ont présenté des profils d'événements indésirables similaires à ceux ayant reçu des plaquettes de référence.

#### **Plaquettes d'aphérèse**

Un essai clinique aléatoire contrôlé à double insu a permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des plaquettes d'aphérèse prélevées à l'aide du séparateur de cellules Amicus, en suspension dans un mélange à 35 % de plasma/65 % d'InterSol et traitées avec INTERCEPT Blood System. Les résultats de cet essai clinique réalisé auprès de 43 patients confirment ceux de l'essai réalisé plus largement sur les plaquettes issues de couches leuco-plaquettaires.

Un deuxième essai clinique aléatoire contrôlé à double insu a permis d'évaluer l'efficacité hémostatique et l'innocuité de la transfusion des concentrés de plaquettes d'aphérèse prélevés à l'aide du séparateur de cellules Amicus, en suspension dans un mélange à 35 % de plasma/65 % d'InterSol et traitées avec INTERCEPT Blood System chez les patients thrombocytopéniques (n=645). Les résultats de cet important essai clinique ont démontré l'équivalence des plaquettes d'aphérèse traitées avec INTERCEPT par rapport aux plaquettes d'aphérèse standard dans la prévention et le traitement des saignements de catégorie 2 et plus, selon les critères de l'OMS. Une augmentation de 3 événements pulmonaires particuliers : syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonite sans autre indication (sai) et douleur thoracique pleurale ont été observés dans le groupe INTERCEPT. Les analyses et consultations d'experts effectuées ultérieurement ont indiqué que les différences observées dans ces événements indésirables étaient liées au manque de cohérence dans les termes textuels utilisés pour le dictionnaire de codage MedDRA et au manque de cohérence des rapports d'événements de syndrome de détresse respiratoire aiguë établis par le personnel de l'étude, et qu'il n'existait aucune différence entre les plaquettes INTERCEPT et les plaquettes standard relativement aux événements pulmonaires graves.

#### **Composants plaquettaires INTERCEPT conservés sept jours**

Un essai clinique croisé aléatoire, double traitement, à double insu, a été conduit en deux phases dans un centre unique pour déterminer si les plaquettes issues de couches leuco-plaquettaires traitées avec INTERCEPT Blood System et conservées 7 jours

dans un mélange à 35 % de plasma/65 % d'InterSol conservaient une innocuité et une efficacité thérapeutique acceptables par rapport à des concentrés plaquettaires de référence de 7 jours, chez les patients thrombocytopéniques.

La transfusion de plaquettes INTERCEPT conservées 7 jours a abouti à des résultats cliniques acceptables. Il n'a par ailleurs pas été possible de démontrer une quelconque non infériorité par rapport aux plaquettes de référence conservées 7 jours, en termes de CCI d'1 heure avec une marge de non infériorité prédéfinie de  $2,2 \times 10^3$ .

Les résultats de l'essai montrent que les plaquettes INTERCEPT et les plaquettes de référence conservées 7 jours empêchent les hémorragies. L'innocuité et la bonne tolérance des plaquettes conservées 7 jours préparées avec INTERCEPT Blood System ont été démontrées chez les patients thrombocytopéniques. Les résultats obtenus sont similaires à ceux d'une transfusion de plaquettes standard conservées 7 jours.

### **Expérience post-marketing avec les composants plaquettaires INTERCEPT**

Après l'homologation du marquage CE, un programme d'hémovigilance (HV) a été lancé pour documenter et caractériser le profil d'innocuité des plaquettes INTERCEPT dans le cadre d'un usage courant ; ce programme est actuellement en cours. L'objectif du programme d'hémovigilance observationnel, non aléatoire et non contrôlé était d'acquérir une expérience approfondie quant à l'innocuité des plaquettes INTERCEPT, telles qu'elles sont préparées et transfusées dans les conditions courantes des banques de sang et cliniques, respectivement, et d'acquérir une expérience approfondie dans de larges populations de patients. À ce jour, plus de 250 000 transfusions de plaquettes INTERCEPT ont été administrées à des patients thrombocytopéniques dans le cadre d'un usage clinique courant. Des données d'innocuité sur 16 631 transfusions de composants plaquettaires INTERCEPT administrées à 3 274 patients ont été recueillies dans le cadre de trois études HV distinctes (HV1, HV2 et HV3). Ces études non interventionnelles ont été menées dans plusieurs centres en Europe. Dans la plupart de ces centres, le traitement avec INTERCEPT a été utilisé au lieu de rayons gamma pour la prévention de la GvHD post-transfusionnelle. La présence d'événements indésirables après les transfusions de plaquettes INTERCEPT était peu fréquente et la plupart de ces événements étaient peu graves (stade 1). Les signes/symptômes les plus fréquemment signalés étaient : fièvre, frissons, urticaire et autres réactions dermatologiques. Ces types de réactions ont été antérieurement décrits en association avec les transfusions de composants plaquettaires conventionnels. Aucun événement indésirable inattendu n'a été observé au cours de ces études. Dans l'étude HV1, 3 événements indésirables de stade 2 ou supérieur ont été notés (dont l'un était possiblement associé). Dans l'étude HV2, 5 événements indésirables de stade 2 ou supérieur ont été notés (dont tous étaient non associés ou probablement non associés). Aucun événement de GvHD post-transfusionnelle associée à la transfusion n'a été observé dans le cadre de ces études. Ceci est particulièrement important car plus de 95 % des composants plaquettaires n'étaient pas traités par rayons gamma et beaucoup d'entre eux ont été administrés à des patients immunocompromis à risque.

### Contre-indications

L'utilisation de plaquettes 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 plaquettes 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 le psoralène, pouvant conduire à un érythème.

Si les études menées en laboratoire ont démontré que le traitement photochimique avec INTERCEPT Blood System pour plaquettes réduisait la concentration de certains virus, bactéries et parasites, aucun procédé d'inactivation des agents pathogènes n'a fait la preuve d'une élimination totale de ces agents. 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