



Etablissement Français du Sang
Pays de la Loire

LE LIEN ENTRE LA GÉNÉROSITÉ DES DONNEURS DE SANG ET LES BESOINS DES MALADES



Inactivation des mélanges de plasmas issus de Sang Total par la technique Intercept® utilisant de l'Amotosalen à l'EFS Pays de Loire

Yann GIRAUD

Adjoint au responsable du service de Préparation des PSL de Nantes

Rencontres TACT Angers - Vendredi 6 Novembre 2015





Rappel du contexte :

- ✓ Décision du Conseil d'Etat du 23 juillet 2014 : PFC-SD = médicament dérivé du sang.
 - ↪ Arrêt de la production de PFC-SD à l'EFS AQLI, car mise aux normes pharmaceutiques nécessaire
 - ↪ Fin de la délivrance du plasma SD 31/01/2015
 - ↪ Ouverture du marché français de plasma thérapeutique à la concurrence
-



Introduction - Contexte

- ✓ Pour assurer l'autosuffisance nationale, diversifier l'offre et se mettre en position de concurrence par rapport aux Sociétés Pharmaceutiques
 - ↪ Mise en place de la production de plasmas sécurisés issus de Sang Total Top&Bottom (tous groupes) et d'aphérèse (groupe AB) en Septembre 2014
 - Stockage entre 61 et 120 jours des plasmas en Préparation
 - ❖ Si le donneur revient dans cet intervalle : produit thérapeutique PFCSe
 - ❖ Si le donneur ne revient pas dans cet intervalle : PFC pour LFB
 - Pour le ST (Majoritaire) : Environ 55% de sécurisation à ce jour (soit 45% pour le LFB)
 - Délocalisation du stockage sur l'UCP (EFS AQLI)
 - 🕒 **Les produits ne sont pas disponibles immédiatement**

 - ↪ Mise en place de la production de de PFC-IA (plasma issu d'aphérèse) en début 2015
 - 👉 **Les produits sont disponibles immédiatement**

 - ↪ Dépistage du VHE sur une partie des PFC Thérapeutiques en novembre 2014
-



Introduction - Contexte

- ✓ **Pour être compétitif vis-à-vis des Sociétés Pharmaceutiques , d'un point de vue tarification de l'offre**
 - ↪ **Mise en place de la production PFCM-IA en Août 2015**
 - Validation de la méthode par EFS BFC
 - Validation paramétrage Inlog : Avril 2015
 - Autorisation ANSM : parution au JO : modification des caractéristiques réglementaires 15 juin 2015

 - ↪ **Multiple avantages :**
 - Congélation dans les 19 heures suivants le PRL (vs 18h pour l'aphérèse)
 - A partir de 5 unités de plasmas issus de ST, nous en fabriquons 6
 - Coût de fabrication d'une unité de PFCM-IA moindre par rapport à celle d'une unité de PFC-IA
 - Matière première (ST) « facilement » disponible
 - Ré-orientation des plasmaphérèses vers le LFB, primordiale pour répondre aux besoins du LFB
-



Production de PFCM-IA – Technique Intercept® (1)



- ✓ Intercept® = technique Inactivation des agents pathogènes présents dans un PSL par traitement photochimique :
 - Fenêtre sérologique
 - Limiter risque IBTT

Tableau 1: Performances d'inactivation – Virus

Virus testés avec INTERCEPT Blood System pour plasma	Étendue de l'inactivation* (réduction log ₁₀)
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.

Tableau 2: Performances d'inactivation – Bactéries

Espèces bactériennes testées avec INTERCEPT Blood System pour plasma	Étendue de l'inactivation* (réduction log ₁₀)
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

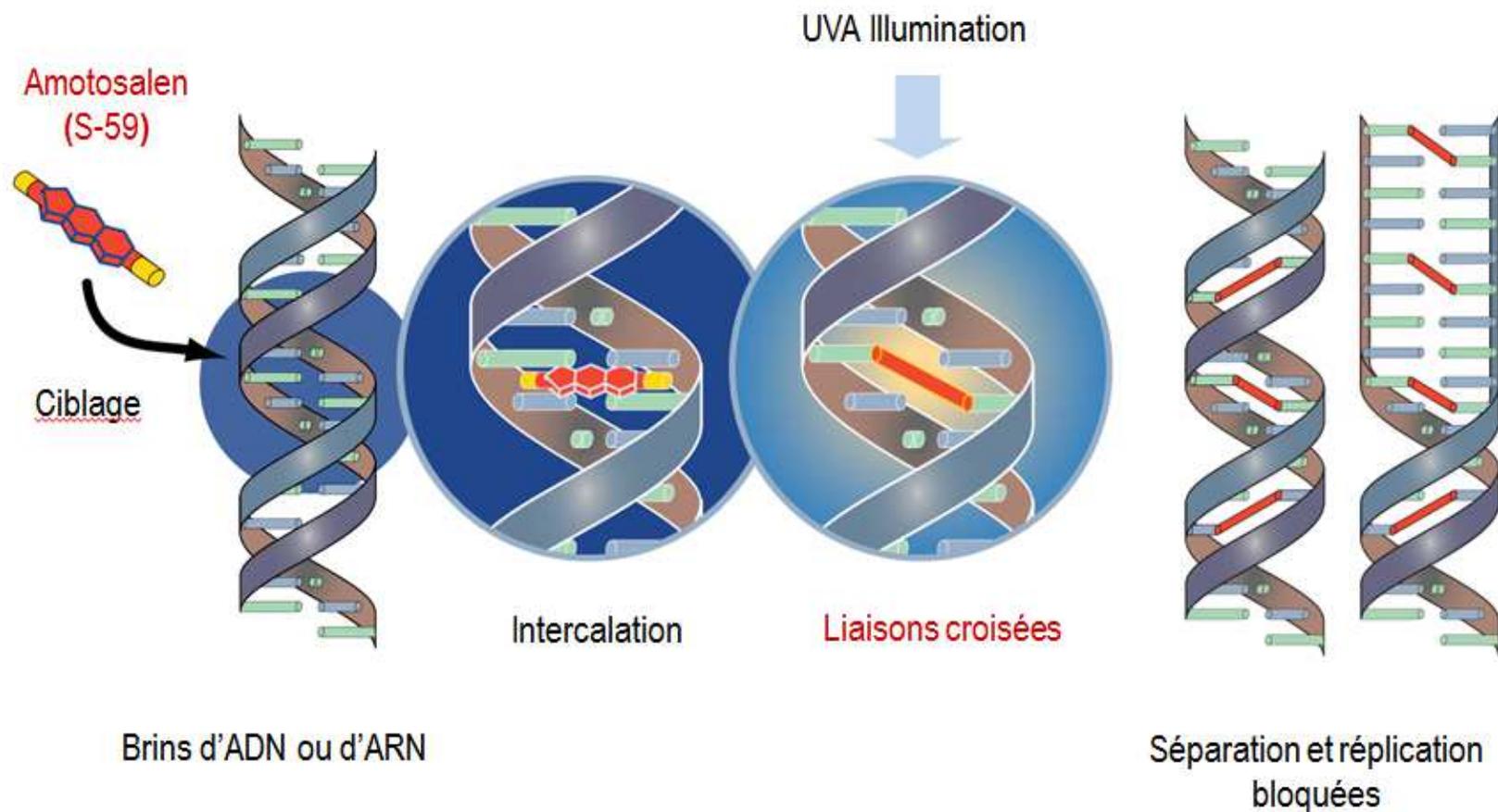
* ">" inactivation sous la limite de la détection du dosage "≥" inactivation égale ou sous la limite de la détection du dosage
 ** inoculum intracellulaire

Tableau 3: Performances d'inactivation - Parasites

Parasites testés avec INTERCEPT Blood System pour plasma	Étendue de l'inactivation* (réduction log ₁₀)
<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

✓ Mécanisme d'action





Production de PFCM-IA – Traitement Intercept® (3)



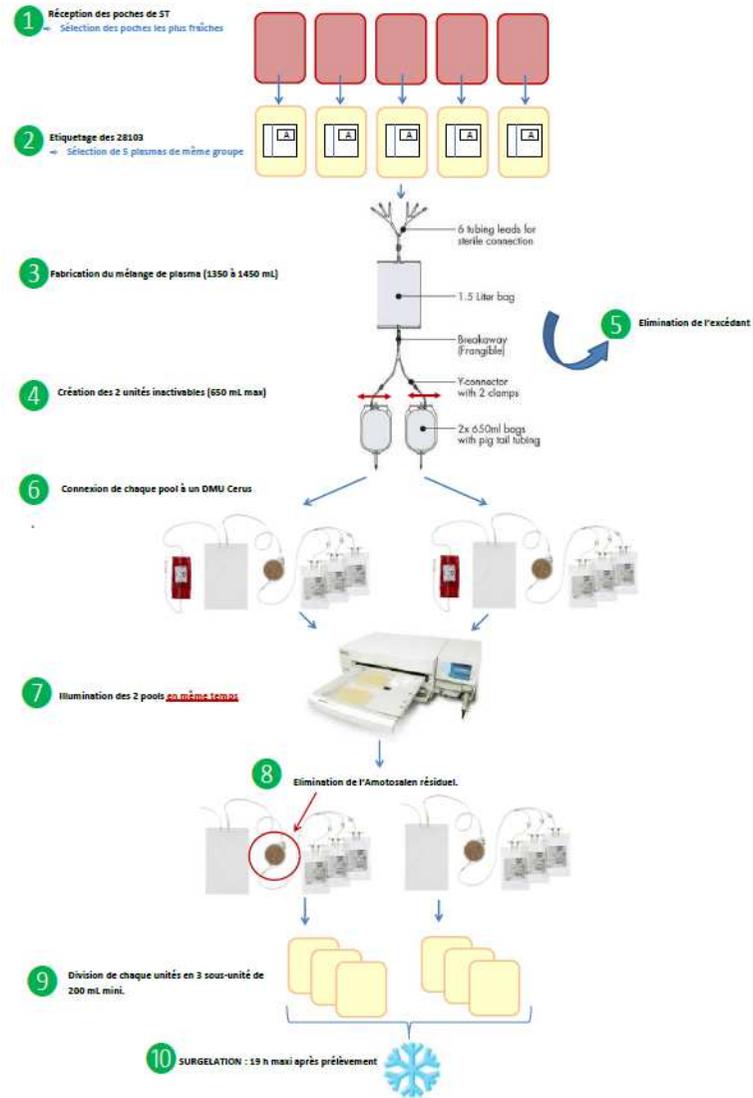
✓ Caractéristiques d'entrée des produits

Paramètre	Critère d'acceptation
Volume	385 à 650 mL
Erythrocytes	$< 4.10^6 / \text{mL}$

✓ Caractéristiques réglementaires de conformité des produits finis PFCM-IA

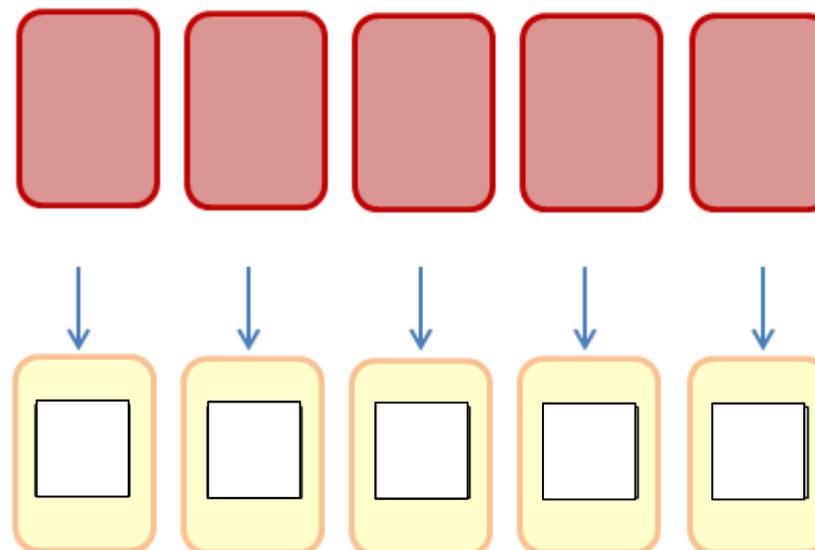
Paramètre	Critère d'acceptation
Volume	200 mL minimum
FVIII	0,5 UI/mL *
Fibrinogène	2 g/L *
Amotosalen résiduel	$< 2 \mu\text{M}$

**NB : avec un taux de conformité de 70% sur les poches testées*



- ✓ Réception des poches de Sang Total TAB < 17h00 (GB plasma < 1.10^4 /poche) => Tri à faire en réception en PRP
- ✓ Caractéristiques don/donneur :
 - Hommes ou femmes nullipares ou femmes non nullipares testées HLA- depuis dernier enfant
 - Donneur déjà connu
 - Pas d'antécédent de spécificité plasma LFB (antitétanique ou anti-HBs)
 - Temps de prélèvement < 15 minutes
 - Volume de prélèvement compris entre 300 et 523 mL

- 1** Réception et traitement des poches de ST
⇒ Sélection des poches les plus fraîches
⇒ Centrifugation, séparation des différents produits et déleucocytation



2

Etiquetage des plasmas

- ⇒ Sélection de 5 plasmas de même groupe
- ⇒ Absence de contamination en GR



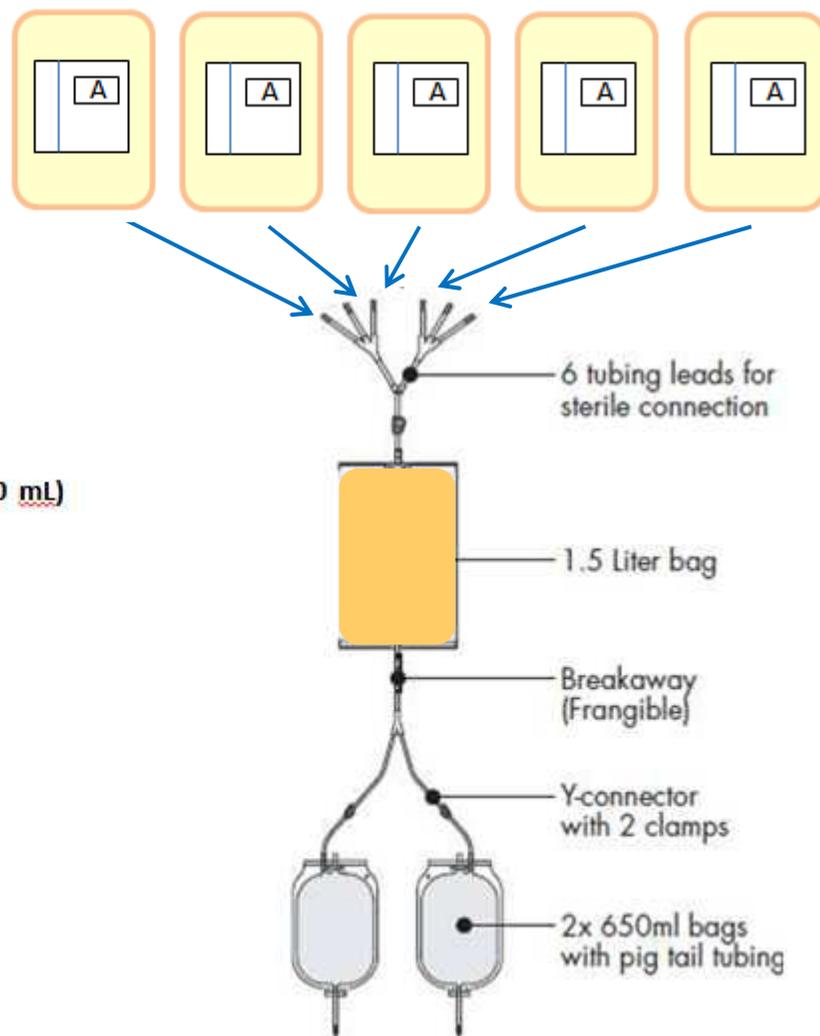
18h15

3

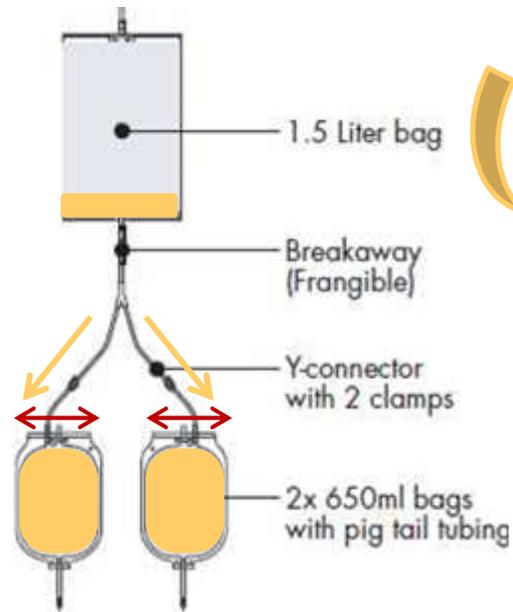
Fabrication du mélange de plasma (1350 à 1450 mL)



18h15

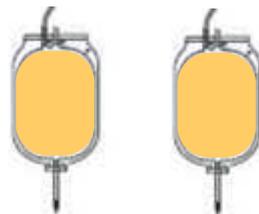


4 Création des 2 unités inactivables (650 mL max)

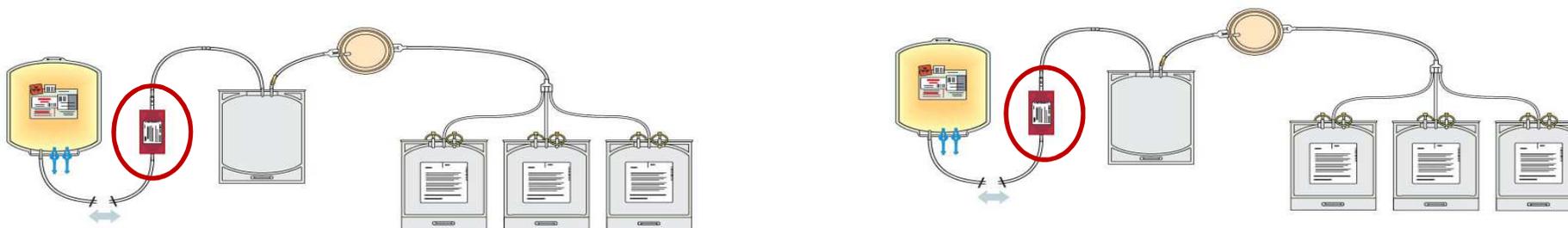


5 Elimination de l'excédant

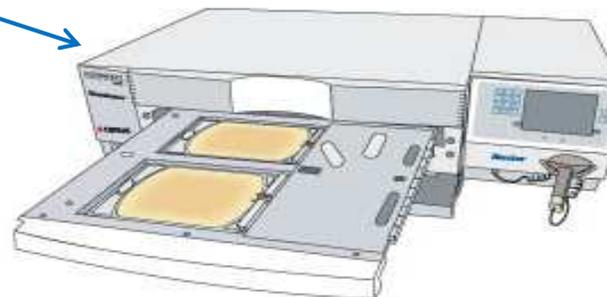
6 Connexion de chaque unité à un DMU Cerus d'inactivation de plasma



7 Ajout d'Amotosalen

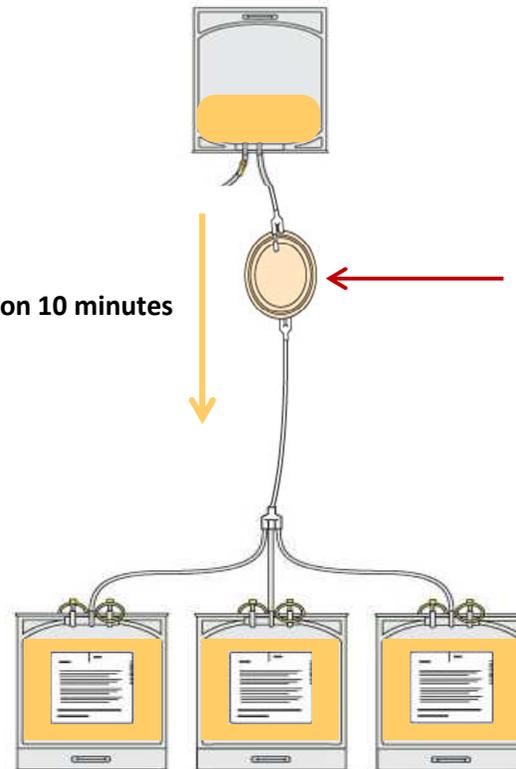


8 Illumination des 2 pools en même temps



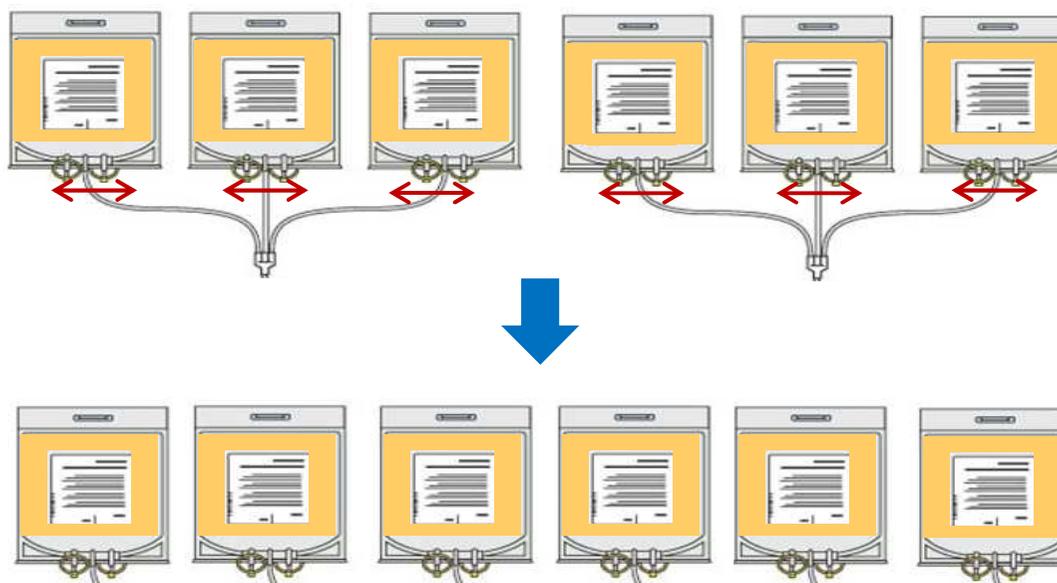
9 Elimination de l'Amotosalen résiduel. **x 2**

Durée : Environ 10 minutes



CAD = Component Adsorption Device

10 Division de chaque unité en 3 sous-unités de 200 mL mini, puis purge d'air



11 SURGELATION : 19 h maxi après prélèvement





Besoins - Réorganisation

↪ **La mise en place de cette nouvelle activité a nécessité quelques ré-organisations en PDLO :**

- **Ressource Humaine : 1 technicien supplémentaire, formation du personnel**
- **Planification : 1 poste supplémentaire à 6h en Traitement primaire (travail à J+1 en PDLO, délais plus serrés)**
- **Logistique :**
 - **Inscription de l'heure des PRL sur les bacs de poches afin de sélectionner les poches les plus « jeunes »,**
 - **Gestion des priorités de traitement PRP différentes,**
 - **Réorganisation flux traitement des aphérèses : PFCSe et PFC LFB**
 - **Import automatique des résultats d'illumination vers Inlog.**
- **Matériel :**
 - **Délocalisation du bureau des cadres pour créer un poste de production de PFCM-IA,**
 - **Acquisition de matériel : PC, balances, soudeuses, TSCDII, Etiqueteuse**

↪ **En cours :**

- **Optimisation du flux**
 - **Travail sur ergonomie du poste et conditions de travail : achat de paillasses à hauteur réglable**
-



- ↪ **Inactivation des PSL :**
 - **Intercept® sur CGR : en cours d'étude chez Cerus**
 - **Mirasol et riboflavine avec Terumo.bct ? ? ? ?**
 - **Bleu de méthylène avec Macopharma ? ? ? ?**

 - ↪ **Pour limiter les risques d'IBTT liés au CP**
 - ↪ **Inactivation : Intercept® ou autre**
 - ↪ **Détection bactérienne : PRP, DIS ?**
-



Remerciements - Questions

Merci à l'équipe Prépa de Nantes

Merci à Delphine DUFOSSET et l'association TACT pour m'avoir convié à cette rencontre angevine

