

MERCREDI 18
SEPTEMBRE 2019

CONGRÈS SFTS

SESSION
« INACTIVATION DES
PATHOGÈNES »



ATTÉNUATION DES PATHOGÈNES DANS LES CGR PAR S-303 : ÉTAT DES ÉTUDES ; IMPACTS D'UN DÉPLOIEMENT

Catherine Humbrecht
EFS Grand Est

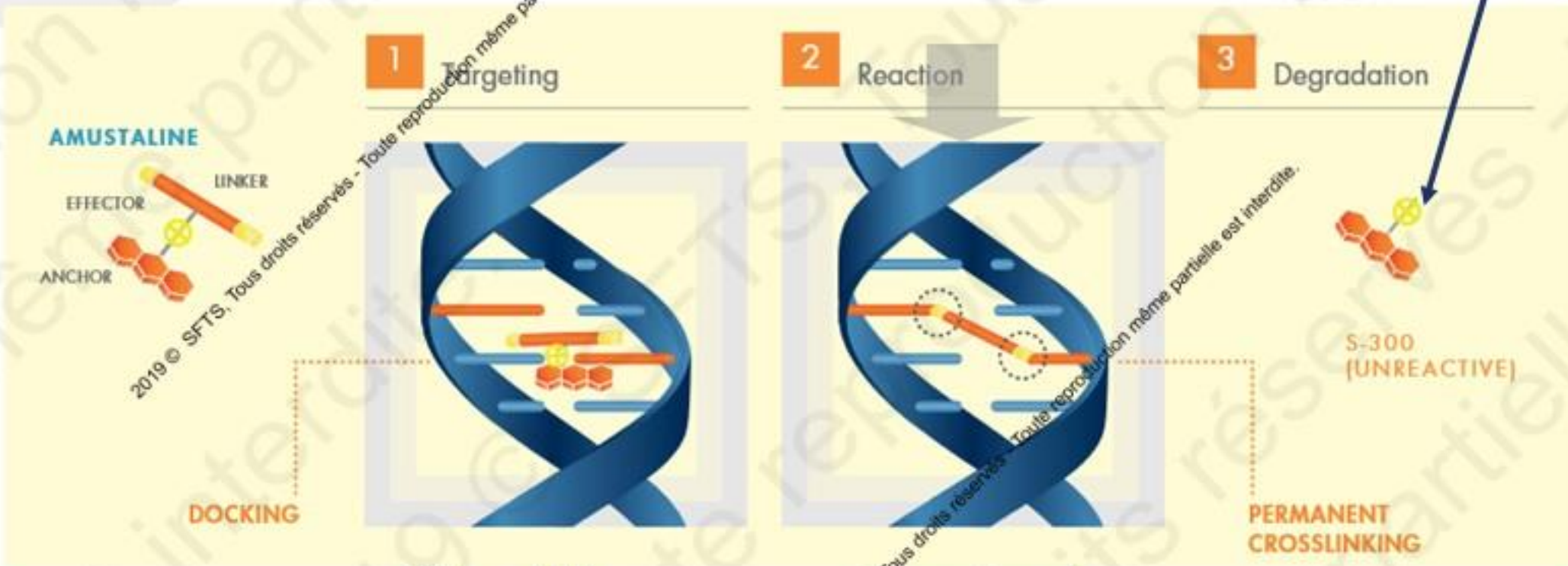


**PROCÉDÉ D'INACTIVATION
PAR S-303**

PRINCIPE DU DISPOSITIF S-303 = AMUSTALINE, INTERCEPT™, CERUS

Produit de dégradation non réactif : S-300

Modification de pH



ADN ou ARN
du pathogène/ du
leucocyte résiduel

Formation de
liaisons covalentes



EFFICACITÉ DU PROCÉDÉ SUR PATHOGÈNES COURANTS

Pathogènes	Log Reduction
<i>S. aureus</i> ^a	6.1
<i>S. marcescens</i> ^a	4.4
<i>Y. enterocolitica</i> ^a	6.0
<i>E. coli</i> ^a	≥6.8
<i>S. epidermidis</i> ^b	>7.1
<i>P. fluorescens</i> ^b	3.0
<i>K. oxytoca</i> ^b	6.3
<i>B. microti</i>	>4.9
<i>Salmonella</i> ^b	3.9
<i>Plasmodium falciparum</i>	>7.9

^aREL 00403 et 00406

^bdonnées préliminaires

Mufti et al., 2010

Aubry et al., 2017

Tonnetti et al., 2017

Laughunn et al, 2017 et 2018

Pathogènes	Log Reduction
HIV ^a	>5.4
Bovine viral diarrhea virus ^a	>4.8
Bluetongue virus ^a	≥4.4
Adenovirus Type 5 ^a	>5.9
ZIKV	≥4.6
CMV	> 3.9
Chikungunya	> 7.1
DHBV	>5.1
Feline Calicivirus	> 6.8

2019 © SFTS. Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



ÉTUDES PRÉ-CLINIQUES
ET ÉVALUATIONS IN VITRO

ÉTUDES PRÉCLINIQUES

Toxicité, pharmacologie, distribution, métabolisme

Table 2. Safety studies conducted with the S-303 pathogen inactivation technology^a

Acute toxicity^b
Sub-chronic toxicity^b
Chronic toxicity^b
Safety pharmacology
Distribution – metabolism
Occupational exposure
Reproductive
Fertility
Teratology
Perinatal
Developmental
Genetic toxicity
Carcinogenicity
Immunogenicity^c

^aPreclinical studies were conducted in dog, rat, mouse and rabbit depending on the study objectives.

^bStudies to evaluate organ toxicity were conducted with both S-303-treated RBCs and S-300 in both rat and dog.

^cA chronic transfusion model in the rabbit was developed to evaluate immune response to S-303-treated RBCs.

2208 TRANSFUSION Volume 51, October 2011

Preclinical pharmacokinetic and toxicology assessment of red blood cells prepared with S-303 pathogen inactivation treatment

Anne North, Vic Claravino, Nina Mufti, and Laurence Corash

➔ Développement conforme aux recommandations ICH pour un nouveau médicament

CARACTÉRISTIQUES DES CGR TRAITÉS

ÉTUDES DE VALIDATION : EFS ET DRK

Paramètres	EFS (n=30)	DRK-Francfort (n=35)	Critères de conformité	Unités conformes (%)
Volume (mL)	270 ± 16	272 ± 18	180-330 mL ^a	100%
Contenu en hémoglobine (g)	51 ± 5	53 ± 6	> 40 g ^b	100%
Hématocrite (%)	56 ± 2	57 ± 2	50-70% ^b	100%
Hémolyse après 35 jours de conservation (%)	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.1	<0.8% ^b	100%
Contamination bactérienne à 35 jours	Absence de contamination	Absence de contamination	Absence de contamination	100%

^aDéfini pour les CGRD traités S-303 produit fini à partir des données d'entrées exigées de 220-340 mL pour un CGRD SAG-M avant traitement

^bCritères de conformité pour le CGRD en solution additive SAG-M définis dans le guide du conseil de l'Europe (EDQM 16th Ed.)

- ➔ Les CGR traités par S-303 sont **conformes aux caractéristiques réglementaires**
- ➔ Durée de conservation **35 jours**
- ➔ Données *in vitro* ne montrent **pas de différence sur les lésions de stockage à J35**

PHASES II ET III

Plus de 2700 CGR inactivés
Données in vitro avant transfusion

Francfort: chirurgie cardiaque
Italie et Turquie: thalassémies

Amustaline-glutathione pathogen-reduced red blood cell concentrates for transfusion-dependent thalassaemia

Yesim Aydinok,¹ Antonio Piga,¹
Raffaella Origa,² Nina Muftic,³ Ann
Erickson,⁴ Anne North,⁵ Katie
Waldbaus,⁶ Christine Ernst,⁶ Jin-
Lin,⁷ Norman Huang,⁸ Richard J.
Benjamin⁹ and Laurence Corash⁸

TRANSFUSION 2018;58:905-916

Volume 58, April 2018 TRANSFUSION 905

Red blood cells treated with the amustaline (S-303) pathogen reduction system: a transfusion study in cardiac surgery

Veronika Brixner,¹ Arndt-Holger Kiessling,² Katharina Madlener,³ Markus M. Müller,⁴
Johannes Leibacher,¹ Sarah Dombos,¹ Iulia Weber,¹ Hans-Ulrich Pfeiffer,¹ Christof Geisen,¹
Michael Schmält,¹ Reinhard Henschler,^{4,5} Anne North,⁶ Norman Huang,⁶ Nina Muftic,⁶
Anna Erickson,⁶ Christine Ernst,⁶ Salvador Rico,⁶ Richard J. Benjamin,⁶ Laurence M. Corash,⁶ and
Erhard Seifried¹

Paramètres	STARS Bras S 303 (n=389)	STARS Bras témoin (n=365)	SPARC Bras S 303 (n=1024)	SPARC Bras témoin (n=1008)	p
Volume (mL)	270 ± 16	272 ± 18	271.4	278.9	<0.001
Contenu en hémoglobine (g)	51 ± 5	53 ± 6	54.6	55.6	<0.001
Hématocrite (%)	57.4 ± 2	57.3 ± 2.9			0.209
Hémolyse à J35(%)	0.28 ± 0.12	0.35 ± 0.16			<0.001

- ➔ Baisse du contenu en hémoglobine et en hématocrite
- ➔ Mais moins d'hémolyse
- ➔ Intéressant: forte baisse de la concentration en protéines plasmatiques (<0,3 g/L)



ESSAIS CLINIQUES

PHASE I RECIRCULATION, SURVIE IN VIVO

Volume 51, November 2011 TRANSFUSION 2367

Stored red blood cell viability is maintained after treatment with a second-generation S-303 pathogen inactivation process

Jose A. Cancelas,* Larry J. Dumont,* Neeta Rugg, Zbigniew M. Szczepiorkowski, Louis Herschel, Alan Siegel, P. Gayle Pratt, D. Nicole Worsham, Anne Erickson, Meisa Propst, Anne North, Claire D. Sherman, Nina A. Muftic, William F. Reed, and Laurence Corash

Suivi par radiomarquage au ⁵¹Cr N= 42 Volontaires sains Transfusion autologue Design en cross-over

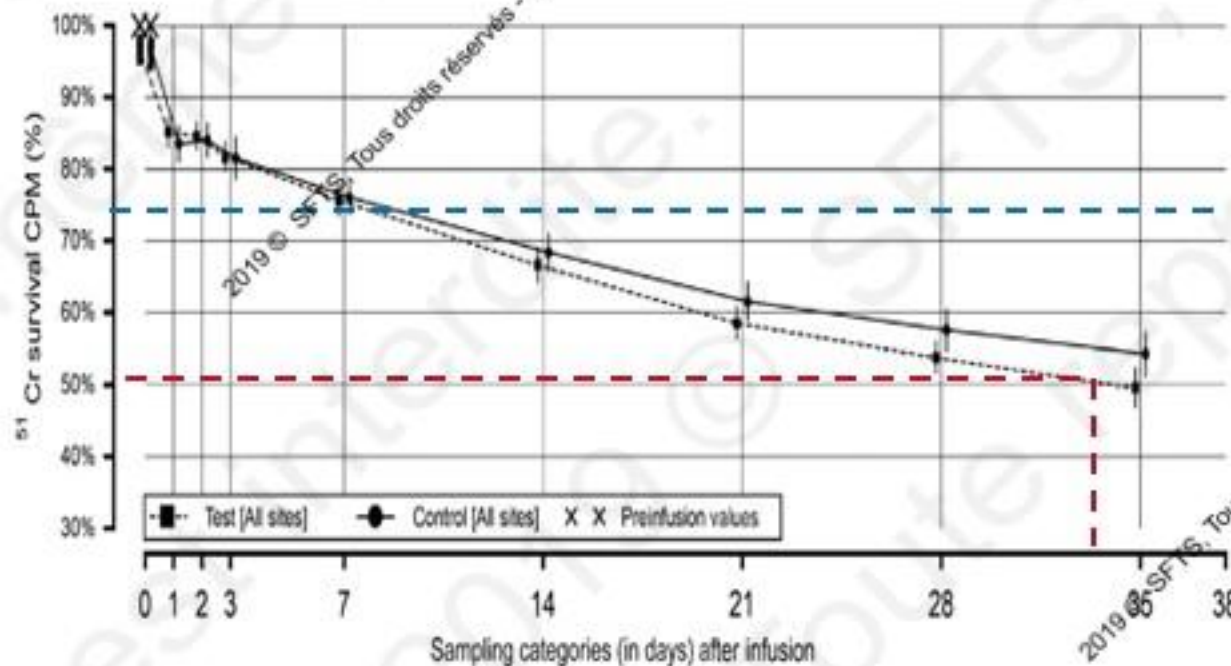
VoxSanguinis



ORIGINAL PAPER

Red blood cell concentrates treated with the amustaline (S-303) pathogen reduction system and stored for 35 days retain post-transfusion viability: results of a two-centre study

J. A. Cancelas,¹ J. L. Gottschall,² N. Rugg,¹ S. Graminski,² M. A. Schott,² A. North,² N. Huang,² N. Muftic,² A. Erickson,² S. Reed,² & L. Corash²



- Recirculation > 75% à H24, comparable et conforme FDA
- T50 raccourcie de 6,2 jours, survie moyenne raccourcie de 12,3 jours
- Confirmation des données de 2011 avec procédé de 2^{ème} génération
- Pas de données disponibles vs. CGR irradiés

Red blood cells treated with the amustaline (S-303) pathogen reduction system: a transfusion study in cardiac surgery

Veronika Brixner,¹ Arndt-Holger Kiessling,² Katharina Madlener,³ Markus M. Müller,¹ Johannes Leibacher,¹ Sarah Dombos,¹ Iulija Weber,¹ Hans-Ulrich Pfeiffer,¹ Christof Geisen,¹ Michael Schmidt,¹ Reinhard Henschler,^{4,5} Anne North,⁶ Norman Huang,⁶ Nina Muftic,⁶ Anna Erickson,⁶ Christine Ernst,⁶ Salvador Rico,⁶ Richard J. Benjamin,⁶ Laurence M. Corash,⁶ and Erhard Seifried¹

PHASE II : STARS

Patients chirurgie cardiaque

N = 51

Étude randomisée, double aveugle
MITT

Consommation en PSL: objectifs secondaires

CGR transfusés	Bras S303 (n=25)	Bras témoin (n=26)	P (CI 95%)
Nb moyen	2.0 (+/- 1.7)	2.9 (+/- 2.0)	0.870
Volume moyen total	740mL (+/-420)	750mL (+/-530)	0.951

- ➔ Index de transfusion et volumes de CGR transfusés identiques entre les 2 bras
- ➔ Pas de différence sur la consommation des PFC et CP
- ➔ Même taux de complications rénales et hépatiques
- ➔ Mêmes performances aux tests de marche

Amustaline-glutathione pathogen-reduced red blood cell concentrates for transfusion-dependent thalassaemia

Yesim Aydinok,¹ Antonio Piga,²
Raffaella Origa,³ Nina Muftic,⁴ Anna
Erickson,⁵ Anne North,⁴ Katie
Waldhaus,⁴ Christine Ernst,⁶ Jin-Syng
Lin,⁴ Norman Huang,⁷ Richard J.
Benjamin⁸ and Laurence Corash¹

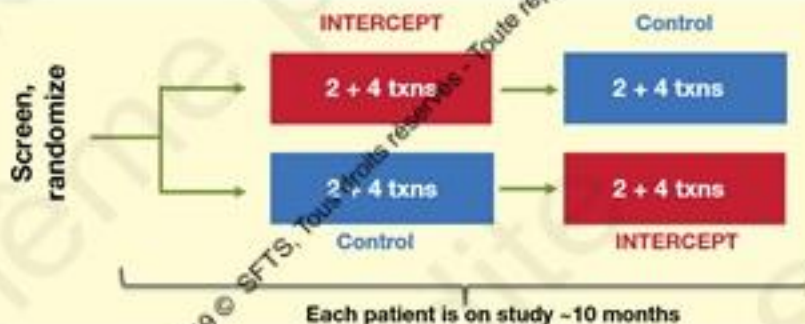
PHASE III: SPARC

Patients thalassémiques

N=80

Design en Cross Over

Critère principal = consommation HB cumulée



Primary Efficacy Endpoint: Hb Consumption

	Wash-in Period (episodes 1-2)		Efficacy Evaluation Period (episodes 3-6)	
	Test	Control	Test	Control
ITT Total Hb (g)	224 (36)	237 (40)	463 (67)	463 (84)
PP Total Hb (g)	223 (37)	237 (40)	463 (67)	463 (84)
ITT Hb consumption (g/kg body weight/day)			0.113 (0.04)	0.111 (0.04)
PP Hb consumption (g/kg body weight/day)			0.112 (0.04)	0.111 (0.03)

➤ **Non-infériorité atteinte** sur la consommation en Hb

➤ Pas d'impact du statut splénique

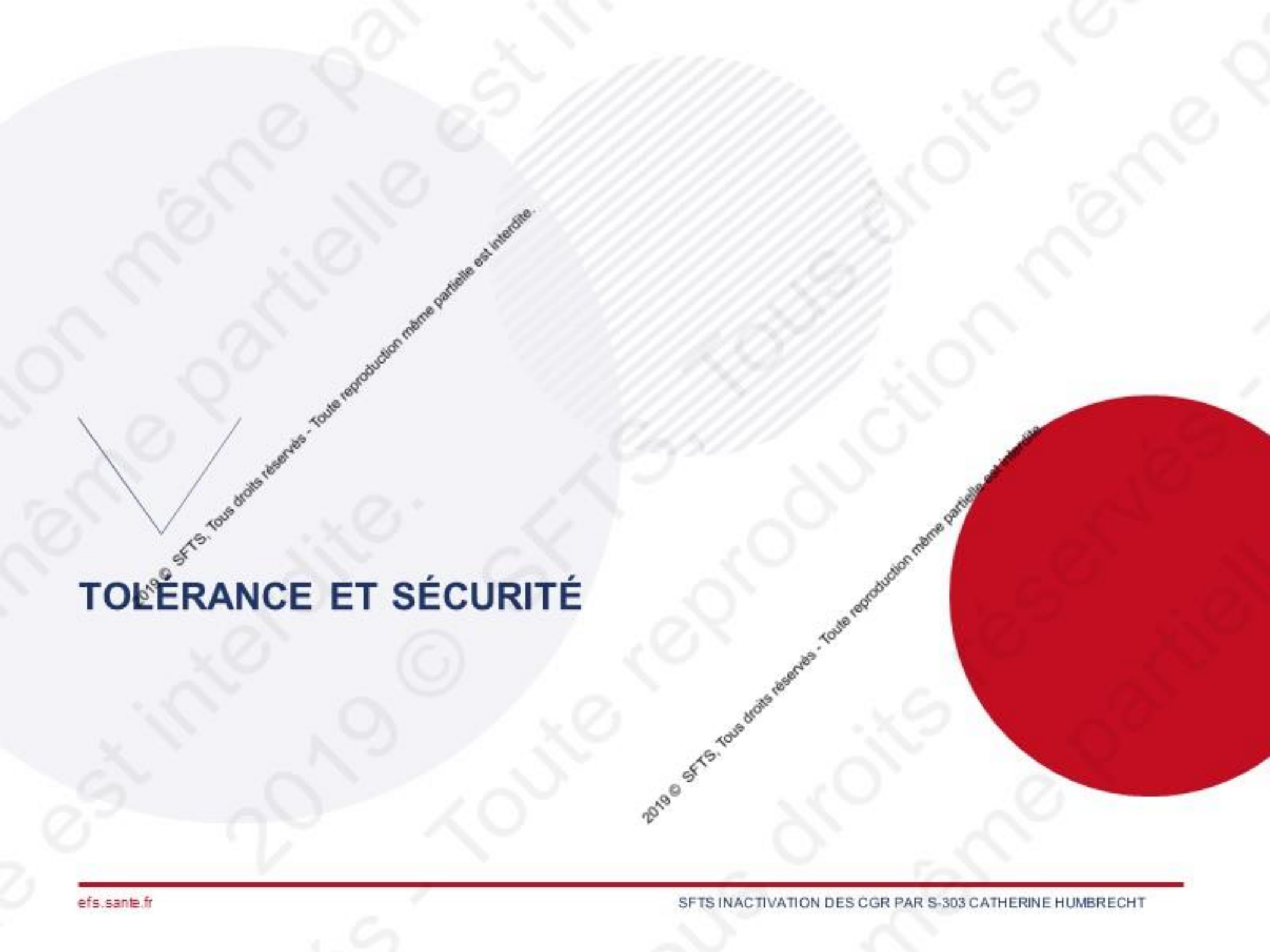
AUTRES ESSAIS EN COURS

↳ Essais ouverts:

- **REDES**: phase III randomisée: 5 centres, patients de type « tout venant » avec anémie aiguë. Objectif: 20000 patients. Pas d'alerte de sécurité après 2 bilans du safety board. USA, Porto Rico
- **RECEPI**: phase III randomisée, multicentrique: patients de chirurgie cardiovasculaire. USA

↳ En projet:

- Phase III randomisée, **échanges érythrocytaires chez patients drépanocytaires**, design en cross over, suivi du taux d'HbA. UK
- Phase I comparant recirculation et $\frac{1}{2}$ vie CGR **S-303 vs. CGR irradiés** et non traités, volontaires sains, EFS GEST



TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ

EFFETS INDÉSIRABLES TOUS GRADES

Phases II et III

Aydinok et al.
poster EHA 2018
Données détaillées dans
les données
supplémentaires du BJH
de Mars 2019

Table 6: Adverse Events (per patient)

All Adverse Events		Test (n= 81)	Control (n = 80)	p value
Any adverse event		56 (69.1%)	57 (71.3%)	0.864
Serious adverse event:	any hospitalization	3 (3.7%)	5 (6.3%)	0.495
	other	3 (3.7%)	4 (5.0%)	
		0	1 (1.3%)	
Severity:	grade 4 or 5	0	0	0.857
	grade 3	7 (8.6%)	6 (7.5%)	
	grade 2	23 (28.4%)	25 (31.3%)	
	grade 1	25 (30.9%)	23 (28.8%)	
Relationship:	certain or likely	0	0	0.864
	possible	10 (12.3%)	8 (10.0%)	
	unlikely	7 (8.6%)	7 (8.8%)	
	excluded	39 (48.1%)	42 (52.5%)	

- ➔ Pas de différence significative de prévalence des EIR, tous grades confondus
- ➔ La proportion d'EIR imputables à la transfusion reste faible dans les 2 bras
- ➔ Données comparables sur la cohorte de Francfort STARS

Brixner et al.,
Transfusion 2018

EFFETS INDÉSIRABLES

Cas particuliers des allo-immunisations anti-GR inactivé avec 1^{ère} génération

- ➔ 2 patients ont développé des allo-Ac de faible titre pour le *résidu acridine* du S-300, fixé sur les CGR.
- ➔ Echec d'une induction de phagocytose par incubation de monocytes avec le sérum des 2 patients → réaction hémolytique ultérieure estimée peu probable
- ➔ Ces allo-anticorps sont secondairement découverts chez des patients ayant reçu des CGR **non**-traités et des donneurs de sang non-transfusés, environ 1 à 2% des individus.
- ➔ A la suite: développement d'une **2^{ème} génération** de S-300, réduisant la concentration d'acridine résiduelle. Pas de nouvelle immunisation rapportée avec les modifications.
- ➔ Attente des données de phase III sur grandes cohortes

Synthèse: Henschler et al. 2011

POURQUOI INACTIVER LES PATHOGÈNES DANS LES CGR?

- ➔ Les CGR sont les derniers PSL à ne pas disposer d'un procédé d'inactivation des pathogènes
- ➔ Or 79,7% des PSL transfusés en France sont des CGR
- ➔ A ce jour, les patients les plus exposés au risque infectieux car polytransfusés (hémoglobinopathies, SMD) ne bénéficient pas de ces techniques (Kleinman, Transfusion 2015)
- ➔ L'inactivation des pathogènes dans les CGR permettrait :
 - De compléter l'arsenal de prévention des infections transmises par transfusion sanguine, déjà disponible pour les PFC et les CP
 - D'être pro-actif vis-à-vis de pathogènes encore inconnus
 - Potentiellement limiter des ajournements de donneurs
 - De couvrir intégralement le risque de GvH post-transfusionnelle / d'allergie aux protéines du plasma

QUELS CHANGEMENTS ENVISAGEABLES?

➤ Sélection des donneurs:

- Suppression de certains ajournements temporaires (West Nile, palu etc) voire permanents (Guyane)?

➤ Simplification de la QBD

- Si tous les PSL sont inactivés, on peut envisager d'alléger le dépistage sérologique et génomique des pathogènes

➤ Réorganisation des plateaux de préparation:

- Process actuel encore très manuel, chronophage, inenvisageable pour l'intégralité de la production de CGR à l'échelle des plateaux de l'EFS
- évolutions à l'étude: poches compartimentées, automate de reconstitution des réactifs

➤ Approvisionnements et stocks:

- Mise à disposition des CGR retardée d'une journée et péremption raccourcie à 35 jours: peut compliquer la gestion des stocks pour phéno rares et petits sites/dépôts de sang
- Suppression des irradiateurs
- Suppression des déplasmatisations?

➤ Impact financier

- Surcoût de production à évaluer en regard des économies potentielles (QBD, donneurs non ajournés, irradiateurs notamment)

Merci de votre attention

EFS Grand Est

Catherine.humbrecht@efs.sante.fr



efs.sante.fr

2019 © SFTS, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2019 © SFTS, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.